ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

UNIVERSITY OF HAWAII
LIBRARY
FEB 8 '56

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
L. EBERT G. F. HÜTTIG F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

86. BAND, 6. HEFT (SCHLUSSHEFT)
MIT 29 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. DEZEMBER 1955)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1955

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band **85** (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh. Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. II., 15. IV., 15. VI., 15. VIII., 15. X. und 15. XII.; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währinger Straße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. U 26-5-60 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

86. Band / 6. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie.

Seite

Abel, E. Über das wechselvolle Bild der Kinetik bei Umsetzung von Permanganat mit überschüssigem Wasserstoffsuperoxyd 952

Abel, E. Über die Autoxydation von Nitrit zu Nitrat. (Kurze Mitt.) 1034

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Zur Chemie von Polyhalocyclopentadiënen und verwandten Verbindungen. Mitteilung I[1].

Von

R. Riemschneider und A. Kühnl[2].

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem.

(Eingelangt am 2. Mai 1955.)

Die auf Grund ihres Molekulargewichtes als M 410, M 377 und M 344 bezeichneten insektiziden Halogenkohlenwasserstoffe[3] entstehen durch Chlorierung der aus Cyclopentadiën und Hexachlor-, Tetrachlor-difluor- bzw. Dichlor-tetrafluor-cyclopentadiën synthetisierten Addukte $C_{10}H_6Cl_6$, $C_{10}H_6Cl_4F_2$ bzw. $C_{10}H_6Cl_2F_4$. Hexachlorcyclopentadiën reagiert nicht nur mit ausgesprochenen Philodiënen und Diënen, sondern auch mit ungesättigten Verbindungen, wie Cyclopenten, Cyclohexen, Hexen-(1), Hepten-(1), Naphthalin, Anthracen, die normalerweise nicht mit Diënen umgesetzt werden können. Das aus Oktachlorcyclopenten über Hexachlor-difluor-cyclopenten erhaltene Tetrachlor-difluor-cyclopentadiën addiert außer Cyclopentadiën auch philodiëne Komponenten.

Bei der Suche nach Halogenverbindungen mit kontakt-insektizider Wirksamkeit haben wir unter Halogenderivaten kondensierter Fünfringkohlenwasserstoffe einige Körper gefunden[4,5], die sich durch bemerkens-

[1] Mitt. II: Mitt. Physiol. chem. Inst. Bln, R **12**, Dez. 1947 (Ref.: Chem. Abstr. **48**, 2973 i; Chem.-Ztg. **74**, 443); Mitt. III: Z. Naturforsch. **6** b, 395 (1951); Mitt. V: ebenda **6** b, 463 (1951); Mitt. VI: Mh. Chem. **83**, 802 (1952); Mitt. VII: Chim. e ind. (Milano) **34**, 266 (1952); Mitt. VIII: Österr. Apotheker-Ztg. **6**, 248 (1952); Mitt. IX: Z. Naturforsch. **8** b, 696 (1953).

[2] *Anschrift für den Schriftverkehr:* Prof. Dr. *R. Riemschneider*, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] Vgl. Mitt. II: M 410 als Kontakt-Insektizid der Halogenkohlenwasserstoffklasse, l. c.[1]; auszugsweise veröffentlicht im 9. Beih., 1. Erg.-Bd. zur „Pharmazie" **1949**, besonders Tabellen 16, 17, 18, 21, 30, 34 bis 41; ferner Chim. et ind. **64**, 695 (1950). Referat von *W. Cohnen*, Seifen, Fette, Öle, Wachse **1950**, 277.

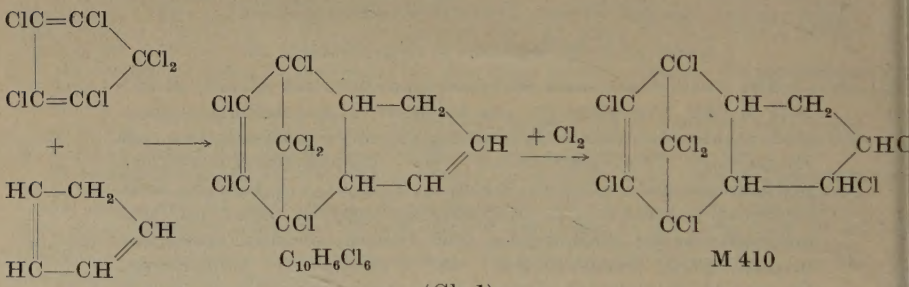
[4] *R. Riemschneider* und *A. Kühnl*, Mitt. Physiol. chem. Inst. Bln, R 8, März 1947 (Ref.: Chem. Abstr. **48**, 2973 g); Pharmaz. **3**, 115 (1948) (Ref.: Chem. Zbl. **1948 II**, 344).

[5] Über die Entwicklung von M 410 hat Verfasser ausführlich berichtet

werte Aktivität auszeichnen[3]. Es handelt sich um die auf Grund ihres Molekulargewichtes als M 410, M 377 und M 344 bezeichneten Cl- bzw. Cl- und F-haltigen Kohlenwasserstoffe, zu denen wir, ausgehend vom Hexachlorcyclopentadiën, C_5Cl_6, Tetrachlor-difluor-cyclopentadiën, $C_5Cl_4F_2$, und Dichlor-tetrafluor-cyclopentadiën, $C_5Cl_2F_4$, gelangt sind.

Herstellung von M 410, M 377 und M 344.

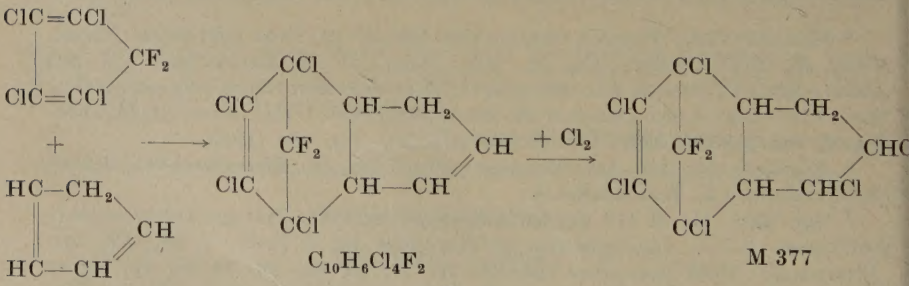
M 410 erhielten wir durch Umsetzung von C_5Cl_6 mit Cyclopentadiën und Chlorierung des zunächst entstandenen Adduktes $C_{10}H_6Cl_6$. Wenn wir annehmen, daß C_5Cl_6 als Diën und C_5H_6 als Philodiën miteinander reagiert haben, läßt sich die Synthese von M 410 durch folgende Gleichung wiedergeben (Gl. 1):



$C_{10}H_6Cl_6$ M 410

(Gl. 1)

M 410 ist nach Synthese Oktachlor-methylen-tetrahydro-hydrinden, das Zwischenaddukt $C_{10}H_6Cl_6$ ist Hexachlor*di*cyclopentadiën (= 4,5,6,7,-10,10-Hexachlor-4,7-methylen-4,7,8,9-tetrahydro-inden). In entsprechender Weise synthetisierten wir M 377 und M 344 aus $C_5Cl_4F_2$ bzw. $C_5Cl_2F_4$ und Cyclopentadiën und anschließende Chlorierung, z. B. Gl. 2:



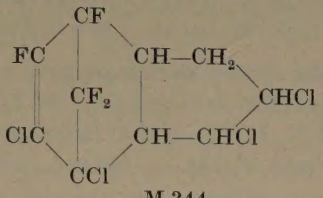
$C_{10}H_6Cl_4F_2$ M 377

(Gl. 2)

---

in Chim. et ind. **64**, 695 (1950). Ebenda sind auch die Ergebnisse der amerikanischen Autoren *(J. Hyman, E. A. Prill)* eingehend berücksichtigt worden.

Nach Entstehung ist M 377 Hexachlor-difluor-methylen-tetrahydrohydrinden; die Zwischenaddukte $C_{10}H_6Cl_4F_2$ und $C_{10}H_6Cl_2F_4$ sind 4,5,6,7-Tetrachlor-10,10-difluor- bzw. Dichlor-tetrafluor-4,7-methylen-4,7,8,9-tetrahydro-inden.



M 344

Herstellung der Hexa-(hetero-)halocyclopentadiëne.

Die zur Synthese der Addukte $C_{10}H_6Cl_6$, $C_{10}H_6Cl_4F_2$ und $C_{10}H_6Cl_2F_4$ als Ausgangsmaterial verwendeten Hexa-(hetero-)halocyclopentadiëne gewannen wir wie folgt: *Hexachlorcyclopentadiën*, C_5Cl_6, durch Einwirkung von alkalischer NaOCl-Lösung auf Cyclopentadiën (Gl. 3):

$$C_5H_6 + 6\,NaOCl + x\,NaOH \rightarrow C_5Cl_6 + (6 + x)\,NaOH. \qquad \text{(Gl. 3)}$$

Einen Orientierungsversuch zur Herstellung von C_5Cl_6 haben Strauss und Mitarbeiter[6] beschrieben. Das gemäß Gl. 3 hergestellte Hexachlorcyclopentadiën siedete nach Rektifikation bei 11 mm zwischen 100 und 104° und hinterließ bei der Destillation keinen Rückstand. Aus den niedrig siedenden Anteilen von C_5Cl_6-Rohprodukten konnten wir durch sorgfältiges Fraktionieren ein Cl-ärmeres Produkt vom $Sdp._{11}$ 90 bis 94° abtrennen: *Pentachlorcyclopentadiën*, C_5HCl_5[7]. Beim Aufbewahren dimerisiert C_5HCl_5 zu $C_{10}H_2Cl_{10}$ vom Schmp. 214°. *Tetrachlor-difluorcyclopentadiën*, $C_5Cl_4F_2$, erhielten wir in guter Ausbeute durch Behandlung des aus Oktachlorcyclopenten gewonnenen Hexachlor-difluor-cyclopentens, $C_5Cl_6F_2$, mit Zn und Säure (Gl. 4):

$$C_5Cl_8 \xrightarrow{+\,SbF_3,\,SbF_5} C_5Cl_6F_2 \xrightarrow[-\,2\,Cl]{} C_5Cl_4F_2. \qquad \text{(Gl. 4)}$$

$C_5Cl_6F_2$ siedete bei 11 mm zwischen 96 und 99°. $C_5Cl_4F_2$ ging bei 10 mm zwischen 54 und 58° über. Als Destillationsrückstand hinterblieb ein fester Stoff, der nach Umkristallisierung aus Methyläthylketon bei zirka 274° schmolz und das Dimere $C_{10}Cl_8F_4$ darstellen dürfte.

Dichlor-tetrafluor-cyclopentadiën, $C_5Cl_2F_4$, ließ sich in entsprechender Weise aus einem höher fluorierten C_5Cl_8 erhalten (Gl. 5):

---

[6] *F. Strauss, L. Kollek* und *W. Heyn*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1868 (1930).

[7] Über Hexachlor- und Pentachlorcyclopentadiën hat Verfasser inzwischen ausführlicher in Mitt. V, VII und VIII dieser Reihe[1] berichtet.

$$C_5Cl_8 \xrightarrow{+\,SbF_3,\,SbF_5} C_5Cl_4F_4 \xrightarrow[-\,2\,Cl]{} C_5Cl_2F_4. \qquad \text{(Gl. 5)}$$

Herstellung von M 410-Analogen (Umsetzung von Hexachlorcyclopentadiën und Tetrachlor-difluor-cyclopentadiën mit ungesättigten Verbindungen).

Bei der Variation der Versuchsbedingungen, unter denen das für die M 410-Synthese wichtige Addukt $C_{10}H_6Cl_6$ (Gl. 1) entsteht, machten wir die Beobachtung, daß $C_{10}H_6Cl_6$ in der Hitze nochmals ein Mol C_5Cl_6 addiert unter Bildung von $C_{15}H_6Cl_{12}$, Schmp. zirka 300°[8] (Gl. 6):

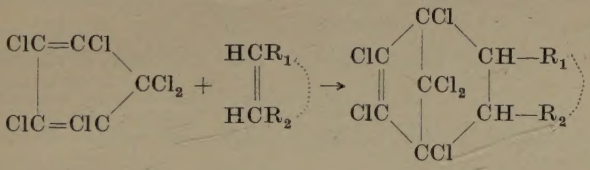
$$C_{10}H_6Cl_6 + C_5Cl_6 \rightarrow C_{15}H_6Cl_{12}. \qquad \text{(Gl. 6)}$$

Tabelle 1. Umsetzung von Hexachlorcyclopentadiën und Tetrachlor-difluor-cyclopentadiën mit ungesättigten Verbindungen.

Lfd. Nr.		Summenformel	Ausb. %	Sdp. °C (mm)	Schmp. °C	% Cl	
						Ber.	Gef.
	Addukt aus Hexachlorcyclopentadiën und						
1	Cyclopentadiën .	$C_{10}H_6Cl_6$	94	—	ab 155[8]	62,8	62,9
2	Methylcyclopentadiën	$C_{11}H_8Cl_6$	74	120—122 (0,3)	—	60,3	60,0
3	Maleinsäureanhydrid	$C_9H_4O_4Cl_6$	85	—	232[8]	54,7	54,4
4	Cyclopenten	$C_{10}H_8Cl_6$	84	—	ab 160	62,5	62,3
5	Cyclohexen	$C_{11}H_{10}Cl_6$	93	—	78	59,9	60,1
6	4-Methyl-cyclohexen-(1)	$C_{12}H_{12}Cl_6$	75	145—147 (0,5)	—	57,7	57,6
7	4-Äthyl-cyclohexen-(1)	$C_{13}H_{14}Cl_6$	82	160—163 (0,8)	—	55,6	55,9
8	Hexen-(1)	$C_{11}H_{12}Cl_6$	60	145—148 (1,8)	—	59,6	59,8
9	Hepten-(1)	$C_{12}H_{14}Cl_6$	50	150—152 (0,7)	—	57,4	57,0
10	Okten-(1)	$C_{13}H_{16}Cl_6$	35	148—151 (0,1)	—	55,5	55,0
11	Hexachlordicyclopentadiën	$C_{15}H_6Cl_{12}$	11	—	zirka 300[8]	69,6	69,3
12	Naphthalin	$C_{20}H_8Cl_{12}$	20	—	216	63,2	63,0
13		$C_{15}H_8Cl_6$	< 1	—	160	53,1	53,4
14	Anthracen	$C_{24}H_{10}Cl_{12}$	11	—	240	58,8	59,1
15		$C_{34}H_{10}Cl_{24}$	< 1	—	über 300	67,3	67,5
	Addukt aus Tetrachlor-difluor-cyclopentadiën und						
16	Cyclopentadiën .	$C_{10}H_6Cl_4F_2$	80	103—108 (1)	ab 37	46,4	46,1
17	Methylcyclopentadiën	$C_{11}H_8Cl_4F_2$	75	109—114 (0,3)	—	44,3	44,0
18	Maleinsäureanhydrid	$C_9H_4O_4Cl_4F_2$	55	—	182	39,7	39,6
19	Benzochinon	$C_{11}H_4O_2Cl_4F_2$	40	—	123—124	40,8	40,3

Diese nochmalige Addition eines Mols C_5Cl_6 läßt sich nur mit einer Reaktion der nicht im Bicyclohepten-System von $C_{10}H_6Cl_6$ liegenden Doppelbindung erklären. Daß die Doppelbindung des hexachlorsubstituierten Bicyclohepten-Systems kein C_5Cl_6 addiert, konnten wir durch das Nichtreagieren von M 410 und anderen Addukten bei 8stdg. Erhitzen mit C_5Cl_6 auf 140° im Rohr feststellen.

C_5Cl_6 zeichnet sich durch bemerkenswerte Reaktionsfähigkeit aus: Es bildet sogar Addukte mit ungesättigten Verbindungen, die keine ausgesprochenen Philodiëne oder Diëne sind[8, 9]. Diese Beobachtung verfolgten wir im Zuge der Synthese von M 410-Analogen weiter, indem wir außer Cyclopentadiën, Methylcyclopentadiën und Maleinsäureanhydrid die in Tabelle 1 genannten ungesättigten Verbindungen (*Olefine* und *Aromaten*) mit C_5Cl_6 zur Reaktion brachten[8, 9] (Gl. 7). $C_5Cl_4F_2$ reagierte mit den in Tabelle 1 angegebenen Diënen und Philodiënen unter Adduktbildung.



(Gl. 7)

Experimenteller Teil.

Herstellung von M 410.

15 g Hexachlorcyclopentadiën, C_5Cl_6, Sdp.$_{11}$ 100 bis 104°, und 3,8 g Cyclopentadiën, C_5H_6, Sdp. 40 bis 42°, wurden miteinander vermischt, wobei meist unter Selbsterwärmung Reaktion eintrat. Beim Abkühlen erstarrte das Reaktionsgemisch zu einer Gallerte, die aus 85- bis 90%igem Äthanol umkristallisiert wurde: Hexachlordicyclopentadiën, $C_6H_6Cl_6$, schmelzend ab zirka 155°. Ausbeute 94% (Tabelle 1, lfd. Nr. 1).

$C_{10}H_6Cl_6$ (339). Ber. C 35,4, H 1,8, Cl 62,8. Gef. C 35,6, H 2,0, Cl 62,9.

Durch Chlorierung des in CCl_4 gelösten Adduktes $C_{10}H_6Cl_6$ in der Wärme (mit und ohne Zusatz von $AlCl_3$ und ähnl.) erhielten wir Rohprodukte, aus denen zwischen 160 und 185° bei 1 mm techn. M 410 ($C_{10}H_6Cl_8$) herausdestilliert werden konnte. Das bei 1 mm zwischen 165 und 175° übergehende Redestillat zerlegten wir an einer Kolonne in die Fraktionen 165 bis 167 und 172 bis 175°. Durch chromat. Absorption konnten wir aus diesen Fraktionen in kleiner Menge M 410-Isomere vom Schmp. 102 bis 104° und 93 bis 100° erhalten.

---

[8] Vgl. Mitt. III und VI dieser Reihe[1].

[9] Diese Beobachtung ist inzwischen von verschiedenen Autoren bestätigt bzw. zum Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen genommen worden, z. B.: *C. Berger* und *O. Becher*, Z. Naturforsch. **9** b, 684 (1954). — *K. Ziegler* und *H. Froitzheim-Kühlhorn*, Ann. Chem. **589**, 157 (1954). — *E. K. Fields*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2709 (1954). In den beiden zuletzt genannten Publikationen wird allerdings kein Bezug auf Mitteilungen dieser Reihe[1] genommen.

$C_{10}H_6Cl_8$ (410). Ber. C 29,4, H 1,46, Cl 69,3.
Für $C_{10}H_6Cl_8$, Sdp.$_1$ 160 bis 185°: Gef. C 29,0, H 1,8, Cl 68,5.
„ „ Sdp.$_1$ 165 bis 175°: Gef. C 29,8, H 1,3, Cl 68,5.
„ „ Sdp.$_1$ 165 bis 167°: Gef. C 29,8, H 1,5, Cl 68,6.
„ „ Sdp.$_1$ 172 bis 175°: Gef. C 29,7, H 1,3, Cl 69,1.
„ „ Schmp. 102 bis 104°: Gef. C 29,5, H 1,7, Cl 69,0.
„ „ Schmp. 93 bis 100°: Gef. C 29,7, H 1,5, Cl 69,8.

Die Untersuchung der Vor- und Nachläufe des dest. techn. M 410 ergab, daß es Chlorierungsprodukte mit niedrigerem und höherem Cl-Gehalt enthält. Die oben angegebene Chlorierungsvorschrift soll nicht zeigen, unter welchen Bedingungen das wirksamste M 410-Präparat entsteht.

Das zur Synthese von $C_{10}H_6Cl_6$ benötigte C_5Cl_6 stellten wir durch Einwirkung von alkalischer NaOCl-Lösung (0,8 m an OCl^- und 1,6 m an OH^-) auf Cyclopentadiën bei — 5 bis + 5° her. Das Molverhältnis von NaOCl zu C_5H_6 betrug 10,8 zu 1,0. Ausbeute an Chlorierungsprodukten 60%[7, 10].

C_5Cl_6 (273). Ber. C 22,0, Cl 78,0. Gef. C 21,6, Cl 78,3.

Aus den niedrig siedenden Anteilen der C_5Cl_6-Rohprodukte konnten wir C_5HCl_5, Sdp.$_{11}$ 90 bis 94°, abtrennen[7].

C_5HCl_5 (238,5). Ber. C 25,2, Cl 74,4. Gef. C 25,0, Cl 73,9.

Das beim Aufbewahren von C_5HCl_5 entstehende Dimere schmolz bei 214°.

$C_{10}H_2Cl_{10}$ (477). Ber. C 25,2, Cl 74,4. Gef. C 24,8, Cl 74,0.

Herstellung von M 377.

18 g Tetrachlor-difluor-cyclopentadiën, $C_5Cl_4F_2$, Sdp.$_{10}$ 54 bis 58°, und 5 g Cyclopentadiën, C_5H_6, Sdp. 40 bis 42°, wurden miteinander vermischt und auf 35° erwärmt. Nach einigen Stdn. wurde das Reaktionsprodukt im Vak. destilliert. Die bei 1 mm zwischen 103 und 108° übergehenden Anteile hatten nach Elementaranalyse die Zusammensetzung des erwarteten Tetrachlor-difluor-dicyclopentadiëns, $C_{10}H_6Cl_4F_2$; sie schmolzen nach Umkristallisieren aus wäßr. Alkohol ab 37° (Tabelle 1, lfd. Nr. 16). Der Destillationsrückstand enthielt in kleiner Menge das Dimere $C_{10}Cl_8F_4$, das nach Umkristallisieren aus Methyläthylketon bei 274° schmolz (vgl. auch unten).

$C_{10}H_6Cl_4F_2$ (306). Ber. C 39,3, H 1,98, Cl 46,4, F 12,4.
Gef. C 39,0, H 2,09, Cl 46,1, F 12,0.

Das durch Chlorierung des in CCl_4 gelösten Adduktes $C_{10}H_6Cl_4F_2$ erhaltene Reaktionsprodukt, das nach Abdestillieren des Lösungsmittels bei 3 mm zwischen 140 und 150° überging, hatte die Zusammensetzung $C_{10}H_6Cl_6F_2$. Das redestillierte M 377 zeigte bei 0,8 mm einen Sdp. von 135 bis 139°.

$C_{10}H_6Cl_6F_2$ (377). Ber. C 31,9, H 1,6, Cl 56,4, F 10,1.
Gef. C 32,3, H 2,0, Cl 55,9, F 10,0.

Das zur Synthese von $C_{10}H_6Cl_4F_2$ verwendete $C_5Cl_4F_2$ wurde wie folgt hergestellt: Durch 1stünd. Erhitzen von 83 g Oktachlorcyclopenten, Schmp. 40°, mit 50 g SbF_3 und SbF_5-Zusatz auf 155° gewannen wir 40 g Hexachlor-difluor-cyclopenten, $C_5Cl_6F_2$, Sdp.$_{11}$ 96 bis 99° (neben nieder und höher

[10] Über eine verbesserte Vorschrift zur Herstellung von C_5Cl_6 aus Cyclopentadiën vgl. Mitt. VII dieser Reihe[1].

fluorierten Chlorcyclopentenen). Eine Suspension dieser 40 g $C_5Cl_6F_2$ in 20 ccm 30%iger Schwefelsäure wurde sodann bei 60 bis 70° unter intensivem Rühren (KPG-Rührer) mit 16 g aktiviertem Zn-Staub versetzt. Reaktionszeit $^1/_2$ Std. Nach Filtrieren, Waschen, Trocknen mit Natriumsulfat wurde im Vak. fraktioniert. Bei 10 mm gingen zwischen 54 und 58° 18 g $C_5Cl_4F_2$ über. Der Destillationsrückstand (2,5 g) ergab beim Umkristallisieren aus Methyläthylketon Kristalle vom Schmp. 274° = $C_5Cl_4F_2$-Dimeres.

$C_5Cl_6F_2$ (311). Ber. C 19,4, Cl 68,5, F 12,2.
Gef. C 19,2, Cl 68,1, F 12,0.
$C_5Cl_4F_2$ (240). Ber. C 25,0, Cl 59,1, F 15,9.
Gef. C 25,3, Cl 58,7, F 16,1.
$C_{10}Cl_8F_4$ (480). Ber. C 25,0, Cl 59,1, F 15,9.
Gef. C 24,3, Cl 58,5, F 15,7.

In Parallelversuchen erhielten wir aus 83 g Oktachlorcyclopenten 11 g bzw. 12,5 g $C_5Cl_4F_2$.

Herstellung von M 344.

Das aus $C_5Cl_2F_4$ und C_5H_6 synthetisierte Addukt $C_{10}H_6Cl_2F_4$ wurde chloriert, bis nach Gewicht 2 Atome Cl aufgenommen waren. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir M 344 vom $Sdp._{2,5}$ 98 bis 104°.

$C_{10}H_6Cl_4F_4$ (344). Ber. C 34,9, H 1,8, Cl 41,2, F 22,2.
Gef. C 35,2, H 2,3, Cl 40,5, F 21,3.

$C_5Cl_2F_4$ war zugänglich durch Einwirkung von Zn-Staub und Säure auf $C_5Cl_4F_4$, $Sdp._{11}$ 66 bis 70°, das wir durch 4stünd. Einwirkung von SbF_3 und SbF_5 auf Oktachlorcyclopenten bei 160° erhalten haben.

$C_5Cl_2F_4$ (217). Ber. C 29,0, Cl 34,3, F 36,7.
Gef. C 28,6, Cl 34,8, F 35,7.
$C_5Cl_4F_4$ (278). Ber. C 21,6, Cl 51,0, F 27,3.
Gef. C 21,9, Cl 51,6, F 26,7.

Erläuterungen zur Tabelle 1.

C_5Cl_6 und Olefine (lfd. Nr. 4 bis 10): Zur Umsetzung von C_5Cl_6 mit Olefinen, die über 75° sieden, haben wir äquimolare Mengen der Komponenten 5 bis 8 Stdn. im Ölbad am Rückflußkühler erhitzt, wobei sich je nach Siedepunkt der olefinischen Komponente eine Reaktionstemp. von 100 bis 155° einstellte. Niedriger siedende Olefine setzten wir im geschlossenen Rohr um, z. B. Cyclopenten, Hexen-(1). Die erhaltenen Reaktionsprodukte haben wir im Vak. fraktioniert, destilliert bzw. aus Alkohol umkristallisiert, nachdem unumgesetztes Ausgangsmaterial im Vak. abdestilliert worden war. Beispiel: 27,3 g C_5Cl_6 und 8 g Cyclohexen wurden am Rückfluß 8 Stdn. im Ölbad bis zirka 140° erhitzt. Das aus Äthanol umkristallisierte Produkt schmolz bei 78° scharf. Ausbeute 85%. Bei einem entsprechenden Versuch im Einschlußrohr (130°) erhielten wir das Addukt in 93%iger Ausbeute.

C_5Cl_6 und Naphthalin (lfd. Nr. 12, 13): 27 g C_5Cl_6 und 50 g Naphthalin wurden im Einschlußrohr 6 Tage auf 155° erhitzt. Dann wurden vom Reaktionsprodukt bei 10 mm überschüssiges C_5Cl_6 und Naphthalin abdestilliert und der Rückstand mit einem Methyläthylketon-Methanol-Gemisch behandelt. Das abfiltrierte Produkt schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 216°. Ausbeute 20%. Aus der Methyläthylketon-Methanol-

Lösung wurde das bei 160° schmelzende Addukt $C_{15}H_8Cl_6$ in kleiner Menge gewonnen[11].

C_5Cl_6 und Anthracen (lfd. Nr. 14, 15): Aus 55 g C_5Cl_6 und 18 g Anthracen wurden bei 2- bzw. 14tägigem Erhitzen im Rohr zwei Addukte erhalten: $C_{24}H_{10}Cl_{12}$, Schmp. 240°, und $C_{34}H_{10}Cl_{24}$, Schmp. über 300°[11].

$C_5Cl_4F_2$ und Methylcyclopentadiën bzw. Maleinsäureanhydrid (lfd. Nr. 17 und 18): Die Umsetzung mit dem Cyclopentadiënderivat erfolgte wie oben für Cyclopentadiën beschrieben. Die Reaktion mit Maleinsäureanhydrid wurde analog der l. c.[8] beschriebenen durchgeführt. Da $C_5Cl_4F_2$ im Gegensatz zu C_5Cl_6 dimerisiert, wurde es zur erhitzten Lösung des Anhydrids in Toluol gegeben. Zeit des Eintragens: 4 Stdn.

$C_5Cl_4F_2$ und Benzochinon (lfd. Nr. 19): Die Komponenten reagierten bereits beim Erhitzen auf 45° miteinander. Das Addukt wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Herstellung eines Adduktes aus Pentachlorcyclopentadiën und Cyclopentadiën: 6 g C_5HCl_5, $Sdp._{11}$ 90 bis 94°, und 3,5 g C_5H_6 wurden umgesetzt, wie oben für C_5Cl_6 und C_5H_6 beschrieben worden ist. Es wurden Addukte erhalten, die je nach Erhitzen ab 90° Schmelzpunktsbeginn zeigten. Ein beträchtlicher Teil des Adduktes schmolz bei 145 bis 160°.

$C_{10}H_7Cl_5$ (305). Ber. C 39,5, H 2,3, Cl 58,2. Gef. C 39,0, H 2,6, Cl 58,8.

C_5HCl_5 reagiert auch mit Maleinsäureanhydrid. Schmp. des Adduktes über 175°.

Vorliegende Arbeit wurde im September 1947 experimentell abgeschlossen. Sie ist als Manuskript (Umfang 8 Seiten) vervielfältigt und als *Mitt. Physiol. chem. Inst. Bln R 11, Okt. 1947* verteilt worden (Ref. Chem. Abstr. 49, 8216). Vgl. auch Chim. et ind. 64, 697 (1950), besonders Fußnote 8. Der hier veröffentlichte Text ist identisch mit *Mitt. Physiol. chem. Inst. R 11*, mit Ausnahme einiger Kürzungen im Versuchsteil, da einige der in R 11 beschriebenen Versuche inzwischen an anderer Stelle[1] beschrieben worden sind. Sämtliche in den Fußnoten der vorliegenden Arbeit gemachten Angaben sind nachgetragen.

Die hier beschriebenen Versuche sind in den Jahren 1945, 1946 und 1947 im *Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Jena* und im *Physiologisch-chemischen Institut der Universität Berlin* ausgeführt worden. Herrn Prof. Dr. *W. Peyer* sind wir für seine Hilfe bei der Herstellung von Tetrachlor-difluor und Dichlor-tetrafluor-cyclopentadiën zu Dank verpflichtet.

[11] Vgl. auch *R. Riemschneider*, Z. angew. Entomol. 38, 317 (1955), Vortrag vom 19. Oktober 1953.

Über die Synthese von substituierten Terphenylen*.

Von

F. Langer und F. Wessely.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 14. Juli 1955.)

Es wird die Synthese von vier der sechs möglichen isomeren im zentralen Phenylkern durch drei Methylgruppen substituierten Terphenylen beschrieben.

In der vorhergehenden Arbeit[1] wurde berichtet, daß bei der Einwirkung von Lithiumphenyl im Überschuß auf 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat eine Verbindung der Formel $C_{21}H_{22}O$ entsteht, die bei der leicht eintretenden Dehydratisierung einen Kohlenwasserstoff der Formel $C_{21}H_{20}$ liefert. Da die Konstitution dieser Verbindung für die Aufklärung des Mechanismus der obigen Reaktion sehr wesentlich war, haben wir uns eingehender mit ihr befassen müssen.

Nach der Formel konnte es sich um ein Trimethyl-terphenyl handeln, in welchem die drei Methylgruppen am zentralen Phenylkern sitzen. Je nach der Stellung der Methylgruppen zueinander gibt es von einem p-Terphenyl ein isomeres Trimethylderivat, von einem m-Terphenyl drei, von einem o-Terphenyl zwei Isomere.

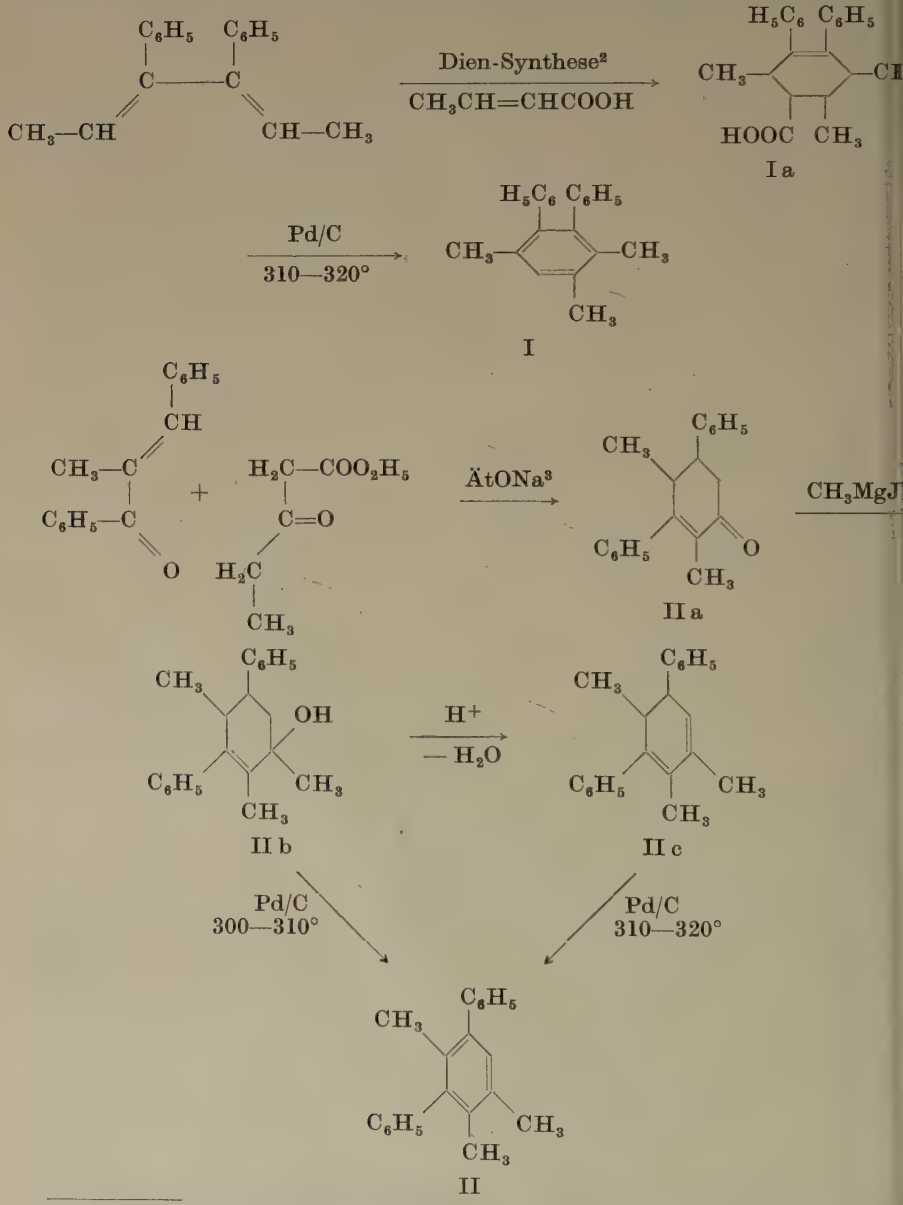
Wir versuchten zunächst, durch Abbaureaktionen in die Konstitution des obigen Kohlenwasserstoffes einzudringen, hatten aber dabei trotz vieler aufgewendeter Mühe keinen Erfolg, so daß wir zu synthetischen Versuchen übergehen mußten.

Im ganzen haben wir vier einheitliche Trimethyl-terphenyle dargestellt, die den Formeln $C_{21}H_{20}$ entsprechen und die Konstitutionen eines 1,2,4-Trimethyl-5,6-diphenyl-benzols (I), eines 1,2,4-Trimethyl-3,5-diphenyl-benzols (II), eines 1,3,5-Trimethyl-2,4-diphenyl-benzols (III) und eines 1,2,4-Trimethyl-3,6-diphenyl-benzols (IV) besitzen.

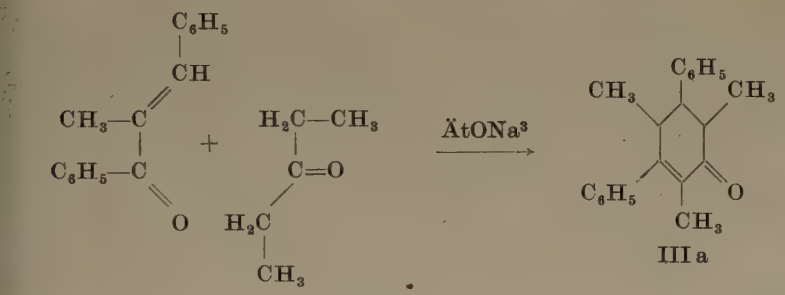
* Das ausführlichere Versuchsmaterial findet sich in der Dissertation von *F. Langer*, Wien (1955).

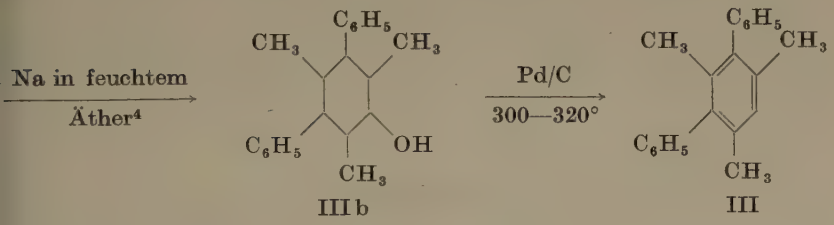
[1] *F. Wessely, L. Holzer, F. Langer, E. Schinzel* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. 86, 831 (1955).

Die Verbindungen wurden entsprechend den unten angegebenen Formelschemata dargestellt. Über die IR- und UV-Absorptionsspektren der synthetischen Verbindungen wird gesondert berichtet werden.



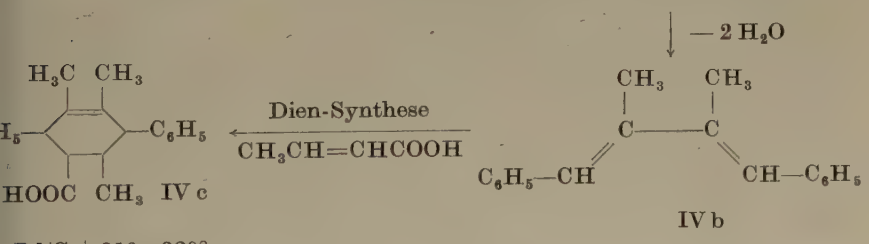
[2] Vgl. dazu *O. Diels* und *K. Alder*, Ann. Chem. **470**, 91 (1929); Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2081 (1929).

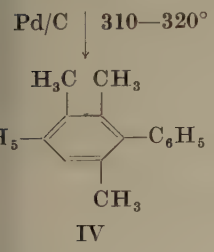




$$C_6H_5CH_2MgCl + CH_3COCOCH_3 \rightarrow CH_3COH(CH_2C_6H_5)COH(CH_2C_6H_5)CH_3$$

IV a





Experimenteller Teil.

1,2,4-Trimethyl-5,6-diphenyl-benzol (I).

2,5,6-Trimethyl-3,4-diphenyl-cyclohexen-(3)-carbonsäure (Ia): 2 g 3,4-Diphenylhexadien-(2,4) (0,0085 Mole)[5] haben wir mit 8 g Crotonsäure (0,093 Mole) 3 Stdn. in einem zugeschmolzenen Rohr auf 180° erhitzt. Zur Entfernung sehr geringer Mengen von Neutralteilen lösten wir das braun ver-

[3] Vgl. dazu *E. Knoevenagel*, Ann. Chem. **281**, 65 (1894); *A. Downes, N. Gill* und *F. Lions*, Australian J. Sci. **10**, 147 (1948).

[4] Vgl. dazu *A. Skita*, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1802 (1920).

[5] *W. Hausmann* und *W. Smith*, J. Chem. Soc. London **1949**, 1030.

färbte Reaktionsgemisch in 1 n NaOH und schüttelten mit Äther aus. Die wäßr. Phase wurde mit verd. H_2SO_4 angesäuert und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Waschen, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 12 mm und 130° von der Hauptmenge der überschüssigen Crotonsäure befreit und danach bei 0,005 Torr der Destillation unterworfen. Dabei erhielten wir in einer Ausbeute von 90 bis 95% d. Th. einen bei 190 bis 200° Badtemp. übergehenden Stoff, der teilweise glasig erstarrt, teils kristallisiert war. Mehrmaliges Umlösen dieses Rohproduktes aus Petroläther-Äther lieferte Ia vom Schmp. 188 bis 189° (Sintern ab 185°).

$C_{22}H_{24}O_2$. Ber. C 82,46, H 7,55, Äquiv.-Gew. 320.
Gef. C 82,78, H 7,46, Äquiv.-Gew. 326.

Methylester von Ia: Durch Umsetzung von in MeOH gelöstem Ia mit einer äther. Diazomethanlösung und Destillation des Ätherrückstandes bei 0,01 mm und 125 bis 130° Badtemp. Aus dem erhaltenen zähen, farblosen Öl erhielt man Kristalle vom Schmp. 105 bis 107° (Petroläther).

$C_{23}H_{26}O_2$. Ber. C 82,59, H 7,84. Gef. C 82,63, H 7,98.

1,2,4-Trimethyl-5,6-diphenyl-benzol (I): 0,6 g Ia erhitzten wir mit 0,15 g 10%iger Pd-Kohle langsam auf 310 bis 320° und beließen etwa $2^1/_2$ Stdn. bei dieser Temperatur. Die erkaltete Reaktionsmasse nahmen wir in Äther auf, filtrierten vom Katalysator ab und entzogen der äther. Lösung mit verd. NaOH die sauren Anteile, die aber nur in sehr geringer Menge vorhanden waren. Wir konnten nach dem Verdampfen des Lösungsmittels I in einer Rohausbeute von 85% d. Th. kristallisiert erhalten. Die Reinigung erfolgte durch Umlösen aus MeOH und Sublimation bei 100 bis 105° und 0,005 Torr. Reines I bildet derbe, harte Kristalle vom Schmp. 111 bis 112°; es ist schwer löslich in kaltem MeOH und ÄtOH, gut löslich in Benzol, Äther, Petroläther und Eisessig.

$C_{21}H_{20}$. Ber. C 92,60, H 7,40. Gef. C 92,66, H 7,47.

Durch Zutropfen von 1,5 Molen Brom zu einer Lösung von I (1 Mol) in möglichst wenig Eisessig bei Zimmertemp., Einrühren in Wasser, Filtrieren, Waschen mit Wasser und Umlösen aus MeOH, erhielten wir in fast quantitativer Ausbeute ein *Monobromprodukt* vom Schmp. 136 bis 137°. Die in feinen, weißen Nadeln kristallisierende Substanz ist wahrscheinlich das 2,5,6-Trimethyl-3,4-diphenyl-brombenzol.

$C_{21}H_{19}Br$. Ber. Br 22,8. Gef. Br 22,83.

1,2,4-Trimethyl-3,5-diphenyl-benzol (II).

2,4-Dimethyl-3,5-diphenyl-cyclohexen-(2)-on (IIa): Zu einer Mischung von 1,11 g α-Benzalpropiophenon (0,005 Mole)[6] und 0,72 g Propionyl-essigsäureäthylester (0,005 Mole) gaben wir die Lösung von 0,09 g Natrium (etwa 0,004 Mole) in 2 ml absol. ÄtOH und erhitzten unter Rückfluß 6 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen setzten wir verd. H_2SO_4 in geringem Überschuß zu und schüttelten mehrmals mit Äther aus. Die vereinigten organischen Phasen hinterließen nach dem Waschen, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels ein orange gefärbtes Öl, das wir bei 0,08 Torr destillierten. Dabei erhielten wir bei einer Badtemp. von 130 bis 140° ein farbloses Öl, zwischen 170 und 190° eine glasig erstarrende Fraktion.

[6] *R. D. Abell*, J. Chem. Soc. London **79**, 928 (1901).

Letztere lieferte nach dem Umlösen aus Petroläther IIa vom Schmp. 132 bis 132,5°. Ausbeute 20% d. Th.

$C_{20}H_{20}O$. Ber. C 86,92, H 7,29. Gef. C 86,77, H 7,29.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von IIa: Orange gefärbte Nadeln, aus ÄtOH. Schmp. 239 bis 240°.

$C_{26}H_{24}N_4O_4$. Ber. N 12,27. Gef. N 12,35.

1,2,4-Trimethyl-3,5-diphenyl-cyclohexen-(2)-ol (IIb): 0,5 g IIa (0,0018 Mole) lösten wir in 20 ml absol. Äther und ließen unter Rühren die aus 1 g Methyljodid (0,007 Mole) bereitete Lösung von CH_3MgJ in 20 ml absol. Äther in 10 Min. zutropfen, wobei sich ein schmutziggelber Niederschlag bildete. Danach erhitzten wir noch 90 Min. unter Rückfluß und zersetzten mit gesättigter NH_4Cl-Lösung unter Eiskühlung. Die äther. Lösung wurde mit Wasser gut gewaschen, getrocknet und der nach dem Abdampfen des Äthers verbliebene zähe Rückstand bei 0,01 Torr destilliert. Das bei einer Badtemp. von 120 bis 125° übergehende, glasig erstarrende Öl (Ausbeute 98% d. Th.) löste sich leicht in warmem Petroläther. Beim Abkühlen der Lösung fiel IIb in Form weißer, kleiner Spieße aus. Schmp. 110 bis 111°. Die bei der Schmelzpunktsbestimmung beobachteten Erscheinungen deuten auf Polymorphie hin.

$C_{21}H_{24}O$. Ber. C 86,25, H 8,27. Gef. C 86,00, H 8,20.

IIb nahm bei der *Hydrierung* mit 10%iger Pd-Kohle in Alkohol die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge auf.

1,2,4-Trimethyl-3,5-diphenyl-benzol (II): Die Dehydratisierung und Dehydrierung von IIb erreichten wir durch 2stünd. Erhitzen von 0,27 g dieser Verbindung mit 0,13 g 10%iger Pd-Kohle auf 300 bis 310°. Das erkaltete Reaktionsgemisch lieferte nach der üblichen Aufarbeitung einen öligen Rückstand, der bei 0,04 Torr destilliert wurde. Bei einer Badtemp. von 140 bis 145° ging nach einem mengenmäßig sehr geringen, leichter flüchtigen Vorlauf ein zähes Öl in einer Ausbeute von 74% d. Th. über, das nach dem Anreiben mit Essigsäure im Verlaufe von einigen Tagen vollständig kristallisierte. Durch Umlösen aus MeOH erhielten wir II in Form kleiner Stäbchen, die einen Schmp. von 74 bis 75° zeigten. Die Substanz ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von MeOH und ÄtOH schon in der Kälte gut löslich und bildet unter denselben Bedingungen wie I ein Monobromderivat vom Schmp. 163,5 bis 164,5° (Nadeln aus ÄtOH).

$C_{21}H_{20}$. Ber. C 92,60, H 7,40. Gef. C 92,45, H 7,53.
$C_{21}H_{19}Br$. Ber. Br 22,8. Gef. Br 23,28.

Die Überführung von IIb in II gelang uns auch auf folgendem Wege: Durch die von Säuren beschleunigte Wasserabspaltung aus IIb konnten wir IIc darstellen, indem wir einer methanol. Lösung von IIb einen Tropfen konz. HCl zusetzten und 5 Min. unter Rückfluß erhitzten. Nach dem Abdampfen des Methanols destillierten wir den Rückstand bei 0,01 Torr und erhielten bei einer Badtemp. von 100 bis 105° IIc als stark lichtbrechendes Öl in einer Ausbeute von 80% d. Th. Nach mehreren Tagen trat vollständige Polymerisation ein.

$C_{21}H_{22}$. Ber. C 91,92, H 8,08. Gef. C 91,96, H 8,30.

Bei einer Hydrierung von IIc in Eisessig mit 10%iger Pd-kohle wurde eine Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff beobachtet.

Durch Dehydrierung mit einem 10%igen Pd-Kohle-Katalysator bei 300 bis 320° während einer Stunde konnten wir auch IIc in II überführen.

1,3,5-Trimethyl-2,4-diphenyl-benzol (III).

2,4,6-Trimethyl-3,5-diphenyl-cyclohexen-(2)-on (IIIa): Wir versetzten ein Gemisch von 2,22 g α-Benzalpropiophenon (0,01 Mole)[6] und 0,86 g Diäthylketon (0,01 Mole) mit einer Lösung von 0,23 g Natrium (0,01 Mole) in 3 ml absol. ÄtOH und erhitzten unter Rückfluß 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen und Ankratzen kristallierte die braunrot verfärbte Reaktionsmasse zum Teil. Wir rührten in kaltes Wasser ein, saugten den Niederschlag ab, wuschen mehrmals mit Wasser und lösten noch feucht aus ÄtOH um. Dabei erhielten wir in einer Ausbeute von 60 bis 70% das in langen Nadeln kristallisierende gewünschte Produkt vom Schmp. 170 bis 171°. Es gab unter den üblichen Bedingungen weder ein Oxim noch ein Dinitrophenylhydrazon.

$C_{21}H_{22}O$. Ber. C 86,85, H 7,64. Gef. C 86,76, H 7,67.

Hydrierung von IIIa mit 10%iger Pd-Tierkohle in ÄtOH ergab unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff ein Gemisch der isomeren 2,4,6-Trimethyl-3,5-diphenyl-cyclohexanone, das bei 0,05 Torr und 120 bis 130° Badtemp. überging und nach dem Umlösen aus ÄtOH bei 150 bis 160° schmolz.

$C_{21}H_{24}O$. Ber. C 86,25, H 8,27. Gef. C 85,84, H 8,34.

2,4,6-Trimethyl-3,5-diphenyl-cyclohexanol (IIIb): 0,5 g des obigen Ketons (0,0017 Mole) wurden in 50 ml mit Wasser gesättigtem Äther gelöst und nach und nach 2,5 g Natrium (0,11 Mole) in Form kleiner Schnitzel zugegeben. Die H_2-Entwicklung wurde, wenn nötig, durch tropfenweise Zugabe eines Alkohol-Wasser-Gemisches (1 : 1) aufrecht erhalten. Nach 3 Stdn. war alles Natrium verbraucht, wir säuerten mit verd. Schwefelsäure an und schüttelten die wäßr. Lösung mehrmals mit Äther aus. Der aus den entsäuerten und getrockneten Ätherextrakten erhaltene Rückstand ging bei der Destillation, von einem geringen Vorlauf abgesehen, zwischen 160 und 170° Badtemp. bei 0,005 Torr als farbloses, glasig erstarrendes Öl über. Die durch Umlösen des Destillates aus Petroläther oder Essigsäure und Wasser erhaltenen Kristalle zeigten einen sehr unscharfen Schmp. (etwa 170 bis 185°), was wir auf das Vorhandensein eines Isomerengemisches zurückführen. Eine Trennung haben wir nicht versucht. Ausbeute 95%.

$C_{21}H_{26}O$. Ber. C 85,66, H 8,90. Gef. C 85,52, H 8,76.

Ein scharf schmelzendes *Acetat von IIIb* konnten wir durch 1stünd. Kochen einer Mischung aus 0,1 g des sekundären Alkohols, 1 ml Acetanhydrid und 0,5 ml Acetylchlorid unter Rückfluß, Einengen im Wasserstrahlvak. und mehrmals wiederholtes Umlösen des bei der Vakuumdestillation (0,05 Torr, 175 bis 180° Badtemp.) angefallenen, glasig erstarrten Produktes aus Petroläther (Sdp. 40 bis 60°) isolieren. Das in Nadeln kristallisierende Acetat von IIIb schmilzt bei 195,5 bis 196°.

$C_{23}H_{28}O_2$. Ber. C 82,10, H 8,39. Gef. C 81,91, H 8,43.

1,3,5-Trimethyl-2,4-diphenyl-benzol (III): 0,1 g des Alkohols IIIb erhitzten wir mit 0,05 g 10%iger Pd-Tierkohle 90 Min. auf 300 bis 320°. Der nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rückstand wurde bei 0,01 Torr der Destillation unterworfen und die bei 130 bis 135° Badtemp. über-

gegangene, zum Teil kristallisierte, zum Teil glasig erstarrte Fraktion 2mal aus ÄtOH umgelöst. Die in langen Nadeln kristallisierende Substanz, die wir in einer Ausbeute von 95% erhielten, zeigte einen Schmp. von 132 bis 133,5°. Sie ist leicht löslich in Benzol, Äther und Eisessig, schwer löslich in MeOH und ÄtOH.

$C_{21}H_{20}$. Ber. C 92,60, H 7,40. Gef. C 92,80, H 7,24.

Das nach der unter (I) beschriebenen Methode hergestellte *Monobromderivat von III* schmolz bei 163 bis 163,5° und kristallisiert aus ÄtOH in langen Nadeln.

$C_{21}H_{19}Br$. Ber. Br 22,8. Gef. Br 23,08.

1,2,4-Trimethyl-3,6-diphenyl-benzol (IV).

2,3-Dimethyl-1,4-diphenyl-butandiol-(2,3) (IVa): Zu 10 g Diacetyl (0,116 Mole) in 100 ml absol. Äther ließen wir die aus 47,6 g Benzylchlorid (0,377 Mole) und 10 g Magnesiumspänen in 300 ml absol. Äther bereitete Lösung von $C_6H_5CH_2MgCl$ unter kräftigem Rühren und Kühlung (— 18 bis — 20° Kühlbadtemp.) in einer Stunde zutropfen. Dabei fiel ein zäher, grünlich gefärbter Niederschlag aus. Über Nacht ließen wir auf Raumtemp. erwärmen und zersetzten danach unter guter Kühlung mit eiskalter, gesättigter NH_4Cl-Lösung. Die organische und wäßr. Phase wurden getrennt, letztere noch mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakte hinterließen nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein gelb gefärbtes, sehr viskoses Öl in einer Ausbeute von etwa 80% d. Th. Durch Umlösen aus Ligroin (Sdp. 80 bis 100°) erhielten wir IVa als weiße, derbe Spieße vom Schmp. 101 bis 102°. Die sterischen Verhältnisse haben wir nicht näher untersucht.

$C_{18}H_{22}O_2$. Ber. C 79,96, H 8,20. Gef. C 79,76, H 8,20.

2,3-Dimethyl-1,4-diphenyl-butadien-(1,3) (IVb): Wir erhitzten ein Gemisch von 0,5 g IVa, 4 g Acetylchlorid und 4 g Acetanhydrid unter Feuchtigkeitsausschluß in einem Metallbad (160 bis 180°) 3 Stdn. unter Rückfluß, wobei sich die Lösung gelbbraun verfärbte. Nach dem Abkühlen schieden sich große, perlmutterglänzende Kristalle ab. Wir verdampften zur Trockene und kristallisierten den Rückstand (92,5% Rohausbeute) aus ÄtOH mehrmals um, wobei wir IVb als Blättchen vom Schmp. 135° isolieren konnten (Umwandlung bei 132°).

$C_{18}H_{18}$. Ber. C 92,26, H 7,74. Gef. C 92,12, H 7,88.

Bei der Ozonspaltung von IVb haben wir Benzaldehyd erhalten. Die *Hydrierung* des Diens in ÄtOH mit 10%iger Pd-Tierkohle ergab unter Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff das *2,3-Dimethyl-1,4-diphenyl-butan*, ein farbloses Öl, das bei 1 Torr und bei einer Badtemp. von 130 bis 135° siedet.

$C_{18}H_{22}$. Ber. C 90,70, H 9,30. Gef. C 90,64, H 9,28.

$$n_D^{19} = 1{,}5430.$$

3,4,6-Trimethyl-2,5-diphenyl-cyclohexen-(3)-carbonsäure (IVc): 1,5 g IVb (0,0064 Mole) wurden mit 6 g Crotonsäure (0,07 Mole) in einem Bombenrohr 4 Stdn. bei 160 bis 170° belassen und hierauf durch Ausschütteln des in verd. NaOH zum größten Teil gelösten Reaktionsgemisches mit Äther die Neutralteile entzogen. Ansäuern der wäßr. Phase und Extraktion mit

Äther ergab schließlich IVc und überschüssige Crotonsäure, die im Wasserstrahlvak. bis 150° weitgehend entfernt wurde. Den Rückstand unterwarfen wir bei 0,005 Torr der Destillation, wobei zwischen 200 und 205° Badtemp. IVc als glasig erstarrendes, leicht gelb verfärbtes, hoch viskoses Öl überging. Die Ausbeute an der sterisch wohl nicht einheitlichen Säure, die wir nicht zur Kristallisation bringen konnten, betrug 55% d. Th.

$C_{22}H_{24}O_2$. Ber. C 82,46, H 7,55, Äquiv.-Gew. 320.
Gef. C 82,24, H 7,63, Äquiv.-Gew. 318.

Durch Umsetzung mit Diazomethan stellten wir den *Methylester* von IVc her. Er destilliert bei 0,1 Torr und einer Badtemp. von 140 bis 150° als farbloses, viskoses Öl.

$C_{23}H_{26}O_2$. Ber. C 82,59, H 7,84. Gef. C 82,20, H 7,86.

1,2,4-Trimethyl-3,6-diphenyl-benzol (IV): Die Überführung von IVc in IV gelang uns nach der unter der Verbindung I angegebenen Methode in einer Ausbeute von 30 bis 40%. Bei der Destillation ging es zwischen 130 und 140° Badtemp. und 0,05 Torr als farbloses, bald zu Kristallen erstarrendes Öl über. Es kristallisiert aus MeOH in Nadeln vom Schmp. 147 bis 148° und ist den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von MeOH und ÄtOH schon in der Kälte leicht löslich.

$C_{21}H_{20}$. Ber. C 92,60, H 7,40. Gef. C 92,50, H 7,53.

Auch IV reagierte unter den Bedingungen, die weiter oben beschrieben worden sind, mit Brom unter Substitution eines H-Atoms. Das erhaltene Bromprodukt kristallisierte aus ÄtOH in kleinen, weißen Spießen vom Schmp. 216,5 bis 217,5°.

$C_{21}H_{19}Br$. Ber. Br 22,8. Gef. Br 23,05.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Ein neues, racemisches N-Dichloracetamido-γ-pyridylserinol[1].

Von

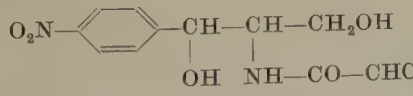
K. Biemann[2].

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 26. September 1955.)

Vor kurzem beschrieben *S. van der Meer, H. Kofman* und *H. Veldstra* ein racemisches N-Dichloracetamido-γ-pyridylserinol vom Schmp. 137 bis 139°, für welches sie auf Grund der Analogie der Bildung des zweiten Asymmetriezentrums mit der Chloramphenicol-Synthese die Konstitution einer Threoverbindung wahrscheinlich machten. Die Verbindung erwies sich, entgegen der sich auf die Analogie von Nitrobenzol und Pyridin gründenden Erwartung, als biologisch fast inaktiv. Hier wurde auf ganz anderem Wege — ausgehend von Isonicotinsäure über das Pyridylserin und dessen Reduktion mit $LiAlH_4$ — augenscheinlich das zweite, diastereomere N-Dichloracetamido-γ-pyridylserinol erhalten (Schmp. 162 bis 163°), welches sich jedoch ebenso als biologisch inaktiv erwies. Während somit die konfigurative Zuordnung der beiden Verbindungen noch nicht feststeht, dürfte durch diese Versuche jedenfalls erwiesen sein, daß der Ersatz des Nitrophenylkernes durch den Pyridinkern zum völligen Verlust der biologischen Aktivität führt.

Seitdem die Struktur des Antibiotikums Chloramphenicol (I) aufgeklärt wurde[3]



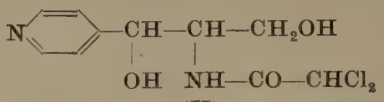
(I) (—)-threo-1-(p-Nitrophenyl)-2-dichloracetamido-propandiol-1,3.

[1] Vorgetragen auf dem 101. Kongreß der American Pharmaceutical Association am 26. August 1954 in Boston, Mass., USA.

[2] Derzeitige Adresse: Massachusetts Institute of Technology, Department of Chemistry, Cambridge 39, Mass., USA.

[3] *M. C. Rebstock, H. M. Crooks* jr., *J. Controulis* und *Qu. R. Bartz*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2458 (1949).

sind viele analoge Verbindungen hergestellt worden, entweder um die Zusammenhänge zwischen der Konstitution und der antibiotischen Wirkung kennenzulernen oder in der Hoffnung, eventuell zu wirksameren, weniger toxischen oder besser wasserlöslichen Verbindungen zu gelangen. Abänderungen am Acylrest oder am Nitrophenylrest waren neben Verlängerung bzw. Verkürzung der Kohlenstoffkette die hauptsächlichsten Variationen[4]. Alle diese Verbindungen waren jedoch wesentlich weniger wirksam als (I). Die Darstellung einer Verbindung (II), die sich durch den Austausch der p-Nitrophenylgruppe durch den γ-Pyridylrest ableitet,



(II)

schien trotzdem eventuell erfolgversprechend. Von einer solchen Verbindung könnte man höhere Wasserlöslichkeit und vielleicht infolge des Fehlens der Nitrogruppe auch eine geringere Toxizität erwarten. Auch bestehen sowohl in chemischer als auch in physiologischer Hinsicht gewisse Ähnlichkeiten zwischen Nitrobenzol und Pyridin: einerseits die analoge Elektronenverteilung, die sich in der erschwerten Substitution, die zu 3-substituierten Derivaten führt, und der Reaktivität der 2- bzw. 4-Methylderivate zeigt. Anderseits konnte *H. Erlenmeyer*[5] gewisse Parallelen zwischen aromatischen Nitroverbindungen und den entsprechenden γ-Pyridylderivaten bezüglich ihrer physiologischen Wirkung aufzeigen. Auch hatte *Collins*[6] die Ansicht ausgesprochen, daß der p-Nitrophenylrest im Chloramphenicolmolekül eine relativ unspezifische pharmakodynamische Wirkung besitzt. Nach seinen Vorstellungen wäre die Seitenkette in das Enzym, dessen Aktivität durch das Antibiotikum gehemmt wird, eingebettet, der Kern liege an der Oberfläche.

Alle diese Gründe veranlaßten, die Verbindung (II) darzustellen. *Feitelson*[7] hatte dies bereits analog der Chloramphenicolsynthese[8] erfolglos versucht. Im Laufe der Arbeit, über die hier berichtet wird, veröffent-

[4] Vgl. das Übersichtsreferat von *H. Vonderbank*, Arzneimittelforsch. **2**, 284 (1952), sowie *R. A. Cutler, R. J. Stenger* und *C. M. Suter*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5475 (1952) und *C. M. Suter, S. Schalit* und *R. A. Cutler*, ibid. **75**, 4330 (1953).

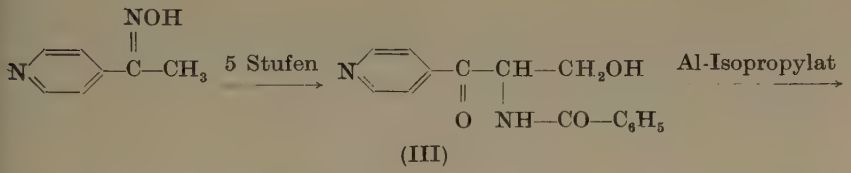
[5] *H. Erlenmeyer, J. P. Jung* und *E. Sorkin*, Helv. Chim. Acta **29**, 1960 (1946). — *H. Erlenmeyer, M. Aeberli* und *E. Sorkin*, ibid. **30**, 2066 (1947).

[6] *R. J. Collins* und Mitarbeiter, J. Pharmac. Pharmacol. **4**, 693 (1952).

[7] *B. N. Feitelson* und Mitarbeiter, J. Pharmac. Pharmacol. **3**, 149 (1951).

[8] *J. Controulis, M. C. Rebstock* und *H. M. Crooks* jr., J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2463 (1949).

lichten *S. van der Meer* und Mitarbeiter[9] die Synthese eines Racemates dieser Verbindung (II), ausgehend vom Oxim des 4-Acetylpyridins:



(III)

(IV) Schmp. 166—167° (II) Schmp. 137—139°

Bei der *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion des Aminoketons (III) konnte nur ein Aminoalkohol (IV) vom Schmp. 166 bis 167° isoliert werden, weshalb die genannten Autoren diesem Produkt die threo-Konfiguration zuschrieben — in Analogie zu einer der Synthesen des Chloramphenicols[10], bei welcher sich mit dem gleichen Reduktionsverfahren das threo-Isomere bevorzugt bildete. Hydrolyse und N-Dichloracetylierung ergaben Verbindung (II) vom Schmp. 137 bis 139°. Diese zeigte jedoch nur 1 bis 3% der Wirksamkeit des Chloramphenicols. Weitere Versuche, die Konfiguration festzulegen oder das zweite Isomere zu isolieren, wurden nicht unternommen.

Auf ganz anderem, in der vorliegenden Arbeit beschriebenem Wege wurde ebenfalls ein racemisches γ-Pyridylserinol erhalten, dessen N-Dichloracetylderivat aber wesentlich höher, bei 162 bis 163°, schmolz.

Ausgehend von Isonicotinsäure-methylester (V) wurde nach *Burrus* und *Powell*[11] Isonicotinoyl-essigsäureäthylester (VI) hergestellt, welcher in essigsaurer Lösung in das Isonitrosoderivat (VII) übergeführt wurde (Vers. 1 und 2). Dieses ließ sich mit Pd-Kohle in Salzsäure-Alkohol glatt zum γ-Pyridyl-serinester-hydrochlorid (VIII) hydrieren (Vers. 3). In dem Rohprodukt liegen beide Diastereomere vor, wenn auch die eine Form überwiegt, wie aus den präparativen Umsetzungen und aus orientierenden papierchromatographischen Untersuchungen zu schließen ist. Es konnten nämlich aus dem Rohprodukt jeweils zwei Isomere O,N-Diacetate (α-X) (Schmp. 142 bis 144°) bzw. (β-X) (Schmp. 165 bis 167°) (Vers. 4) und Methyloxazoline (IX) dargestellt werden, die jeweils leichter lösliche Form in wesentlich geringerer Ausbeute. So wurden

---

[9] *S. van der Meer, H. Kofman* und *H. Veldstra*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **72**, 236 (1953).

[10] *L. M. Long* und *H. D. Troutman*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 2473 (1949).

[11] *H. O. Burrus* und *G. Powell*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1468 (1945).

durch Umsetzung des nach der Hydrierung erhaltenen rohen Pyridylserinester-hydrochlorids mit Acetiminoäther 33% Oxazolin vom Schmp. 87 bis 89° (α-IX) und 6,5% vom Schmp. 94 bis 96° (β-IX) erhalten (Vers. 5). Nach Mischschmp. und Kristallform sind beide Verbindungen nicht ident. Diese Methyloxazoline sind sehr feuchtigkeitsempfindlich und nur im Exsikkator längere Zeit haltbar. So genügt kurzes Stehenlassen oder Erwärmen in wäßriger Lösung (Öffnung des Oxazolinringes) und anschließende Acetylierung des Hydrolyseproduktes, um die Oxazoline in die oben erwähnten O,N-Diacetate zu überführen (Vers. 6 und 7).

Das in besserer Ausbeute entstandene Oxazolin (α-IX) wurde mit $LiAlH_4$ in Äther zum Carbinol (XI) reduziert (Vers. 8, Ausbeute 38% d. Th.), welches nach Hydrolyse und N-Dichloracetylierung in eine Verbindung vom Schmp. 162 bis 163° übergeführt wurde, deren Analysenwerte für das gesuchte N-Dichloracetyl-γ-pyridylserinol (XIV) stimmten (Vers. 10 und 11). Augenscheinlich wurde auf diesem Wege das zweite Isomere erhalten. Um die Verschiedenheit dieses Produktes (XIV) mit dem von *S. van der Meer* und Mitarbeitern[9] weiterhin festzulegen, wurde auch die N-Benzoylverbindung des γ-Pyridylserinols (XV) hergestellt, deren Schmp. ebenfalls wesentlich höher, nämlich bei 187 bis 189°, lag (Vers. 12).

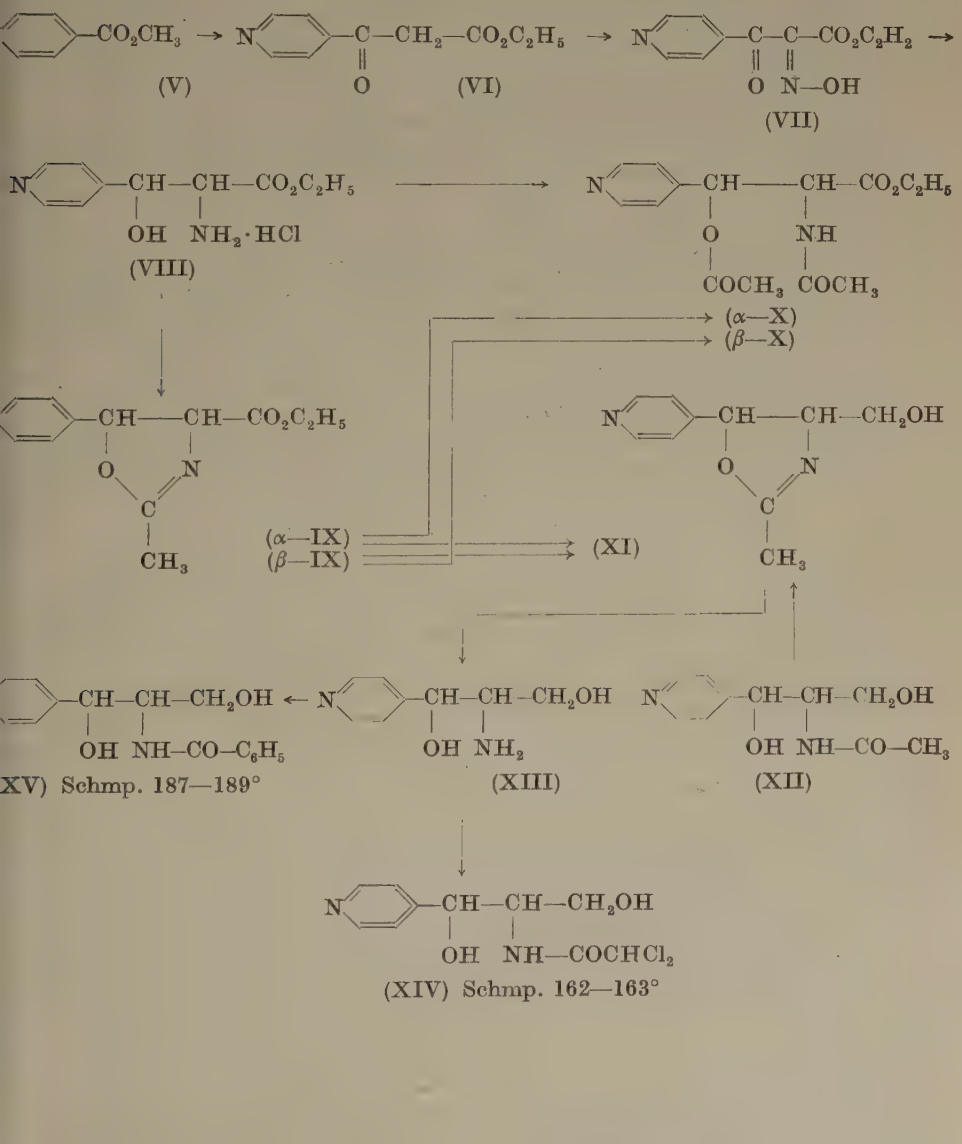
Beim Versuch, durch Reduktion des zweiten, in geringerer Ausbeute anfallenden Oxazolins (β-IX) zu dem zweiten diastereomeren γ-Pyridylserinol zu gelangen, welches mit der *van der Meer*schen Verbindung ident sein müßte, erhielt man überraschenderweise nur das schon oben erwähnte Oxymethyloxazolin (XI) in 23%iger Ausbeute, das auch bei der Reduktion von (α-IX) erhalten wurde. Die Identität wurde durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und schonende Hydrolyse zum N-Acetyl-3-(γ-pyridyl)-serinol (XII) bewiesen (Vers. 13). Dieser Befund läßt sich nur durch eine Konfigurationsumkehr an einem der beiden asymmetrischen C-Atome des Carbäthoxyoxazolins (IX) erklären. Solche Umwandlungen sind z. B. durch Natriumäthylat möglich, jedoch nur in der Richtung von erythro zu threo, nicht aber umgekehrt, beschrieben worden[12]. Im vorliegenden Falle müßte angenommen werden, daß das $LiAlH_4$ die Umkehr verursachte. Das Reduktionsprodukt (XI) müßte dann aber in Analogie zum oben erwähnten Falle[12] die threo-Konfiguration besitzen, welche aber *van der Meer* und Mitarbeiter ihrer Verbindung bereits zuerkannten. Vor allem infolge der relativ schlechten Ausbeuten bei der Stufe der $LiAlH_4$-Reduktion der hier beschriebenen Synthese bzw. der *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion bei *S. van der Meer* und Mitarbeitern, läßt sich wohl keine exakte Aussage machen, welcher Verbindung die threo-Konfiguration tatsächlich zuzuschreiben ist. Ein Ver-

[12] *M. Viscontini* und *E. Fuchs*, Helv. Chim. Acta **36**, 661 (1953).

such, die Base in die optischen Antipoden zu zerlegen, um die Frage durch die Anwendung der Superpositionsregel zu klären, wie es beim Chloramphenicol mit Erfolg getan wurde, scheiterte an der geringen zur Verfügung stehenden Menge und der guten Löslichkeit der Salze.

(XIV) war selbst in der hohen Konzentration von 0,5 mg/ml gegen *Bact. paratyphi Schottmüller* inaktiv. Durch die Arbeit der holländischen Autoren und die vorliegende konnte jedenfalls gezeigt werden, daß der Ersatz des p-Nitrophenylrestes durch die γ-Pyridylgruppe im Chloramphenicolmolekül dessen bakteriologische Wirksamkeit aufhebt.

Formelübersicht.



Experimenteller Teil[13].

Versuch 1: Isonitroso-isonicotinoyl-essigsäureäthylester (VII). 6,5 g Isonicotinoyl-essigsäureäthylester (VI)[11] (33,6 mMol) wurden in 20 ccm Eisessig gelöst, bis zum beginnenden Erstarren gekühlt und langsam eine Lösung von 2,35 g Natriumnitrit (34 mMol) in 4 ccm Wasser zugesetzt, wobei die Temperatur um + 5° gehalten wurde. Nach 1½stünd. Stehen bei Zimmertemp. (18°) wurden langsam 50 ccm Wasser zugefügt und zur Kristallisation gestellt (Eiskühlung). 7,0 g Rohprodukt (93,5%). Schmp. 154 bis 157°. Aus verd. Alkohol 6,1 g (VII) vom Schmp. 157 bis 159° (81,5% d. Th.).

Versuch 2: Darstellung von (VII) aus Isonicotinsäuremethylester (V) ohne Isolierung von (VI). Trockenes Natriumäthylat aus 11,5 g Natrium (= 0,5 At) wurden mit 44 g absol. Essigester (0,5 Mol) und 50,0 g Isonicotinsäuremethylester (0,37 Mol) unter Rühren schwach erwärmt, bis die Reaktion eintrat. Nach 20 Min. wurde gekühlt und der honigfarbene Sirup portionsweise in 600 ccm Eisessig aufgelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung bis zum beginnenden Erstarren wurden innerhalb ¼ Std. unter gutem Rühren 35 g Natriumnitrit, in 60 ccm Wasser gelöst, zugegeben und die Temperatur dabei zwischen 10 und 20° gehalten. Nach 2stünd. Rühren bei Zimmertemp. wurde mit 2 l Wasser verdünnt, einige Zeit stehen gelassen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 62,5 g (VII) vom Schmp. 154 bis 157° [77,5% d. Th., bezogen auf (V)].

Versuch 3: Katalytische Reduktion des Isonitrosoesters (VII) zum (γ-Pyridyl)-serinäthylester-bishydrochlorid (VIII). 13 g Palladium-Kohle (10% Pd) wurden in 100 ccm äthanol. Salzsäure (10%ig) aushydriert und 13 g (59 mMol) (VII), gelöst in 300 ccm Äthanol, zugefügt. Innerhalb von 1 Std. wurden 96,5% des für 3 Mol H_2 berechneten Gasvolumens absorbiert. Der Katalysator wurde abgesogen und zur Reduktion von weiteren 13 g Isonitrosoester (VII) benützt. Die vereinigten Katalysatorfiltrate beider Ansätze wurden im Vak. bis auf zirka 100 ccm eingeengt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Nach Versetzen der Mutterlauge mit 400 ccm Aceton und Vereinigung der Kristallisate wurden insgesamt 29,5 g Bishydrochlorid (VIII) vom Zersp. 155 bis 165° erhalten (89% d. Th.).

Versuch 4: Acetylierung des γ-Pyridylserinäthylesters (VIII) zum O,N-Diacetat (X). 1,42 g (VIII) wurden in 10 ccm Essigsäureanhydrid suspendiert, am Wasserbad erwärmt und langsam 1 g wasserfreies Natriumacetat zugegeben. Nach 1stünd. Erwärmen wurde das Anhydrid im Vak. verdampft, der Rückstand mit Bicarbonatlösung verrührt und mit Essigester extrahiert. Nach dem Verdampfen verblieben 0,97 g eines gelben Öles, das durch Anreiben mit Essigester kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel wurden 0,50 g eines uneinheitlichen Kristallisates vom Schmp. 118 bis 139° erhalten. Die erhaltenen Analysenwerte deuten auf das Vorliegen eines Isomerengemisches von (X) hin.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ (294,3). Ber. C 57,13, H 6,16, N 9,52.
Gef. C 56,46, H 6,04, N 9.96.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Produktes vom Schmp. 118 bis 139° aus Essigester wurden insgesamt 312 mg einheitliche Kristalle (α-X) vom Schmp. 142 bis 144° isoliert (21,2% d. Th.).

[13] Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind daher korrigiert.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ (294,3). Ber. C 57,13, H 6,16, N 9,52, CH_3CO 29,25.
Gef. C 56,65, H 5,94, N 10,17, CH_3CO 30,04.

Aus den Mutterlaugen konnten nach wiederholtem Umkristallisieren aus absol. Äther 68 mg feiner Nadeln vom Schmp. 165 bis 167° (β-X) erhalten werden.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ (294,3). Ber. N 9,52, CH_3CO 29,25. Gef. N 9,61, CH_3CO 29,61.

Mischschmp. (α-X) + (β-X): 124 bis 138°.

Versuch 5: 2-Methyl-4-carbäthoxy-5-(γ-pyridyl)-oxazolin (α-IX und β-IX). Zu einer auf 10° gekühlten Lösung von 2,0 g Natriumhydroxyd in 15 ccm Wasser, die mit 100 ccm Essigester überschichtet war, wurden 6,2 g Acetiminoäther-hydrochlorid, 6,8 g krist. Natriumacetat und 7,1 g γ-Pyridylserinäthylester-bishydrochlorid (VIII) zugefügt und das Gemisch 1 Std. bei Zimmertemp. geschüttelt. Die wäßr. Phase wurde abgetrennt und nochmals mit 30 ccm Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Vakuumeindampfrest wurde in 180 ccm absol. Äther aufgenommen, mit Kohle digeriert und das Filtrat in einer druckfesten Glasbirne auf zirka 20 ccm eingeengt, wobei teilweise Kristallisation eintrat. Durch Erhitzen unter Druck auf 70 bis 80° trat wieder völlige Lösung ein, beim Abkühlen auf — 25° kristallisierte ein Teil des Produktes aus. Die Mutterlauge wurde abgehebert, der Rückstand erneut mit 20 ccm Äther unter Druck in Lösung gebracht und dieser Vorgang insgesamt dreimal wiederholt. 1,917 g Nadeln vom Schmp. 85 bis 87° blieben nach der 3. Extraktion ungelöst zurück (das sind 32,8% d. Th.).

Zur Analyse wurde zweimal aus absol. Äther umkristallisiert, Schmp. 87 bis 89°.

(α-IX): $C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234,3). Ber. C 61,52, H 6,02, N 11,96.
Gef. C 61,78, H 6,08, N 12,10.

Die Eindampfreste der Mutterlaugen wurden aus absol. Äther mehrmals umkristallisiert und auf diese Weise 378 mg derber Kristalle vom Schmp. 94 bis 96° erhalten.

(β-IX): $C_{12}H_{14}O_3N_2$ (234,3). Ber. C 61,52, H 6,02, N 11,96.
Gef. C 61,51, H 5,86, N 12.03.

Mischschmp. (α-IX) + (β-IX) 77 bis 83°.

Beide Verbindungen sind bei 0,005 mm und 110 bis 120° Luftbadtemp. destillierbar, sie färben sich an der Luft nach einiger Zeit gelb und werden schmierig.

Versuch 6: O,N-Diacetat (α-X) aus dem Oxazolin (α-IX). 0,5 g Oxazolin (α-IX) wurden in 2,5 ccm Wasser gelöst und am Wasserbad $^1/_2$ Std. erwärmt. Der Vakuumeindampfrest wurde mit 3 ccm Essigsäureanhydrid $1^1/_2$ Stdn. weiter erhitzt. Nach Verjagen des überschüssigen Anhydrids im Vak. wurde der Rückstand mit Natriumbicarbonatlösung digeriert und mit Essigester extrahiert. Nach Abdestillieren desselben wurde der Rückstand zweimal aus Essigester umkristallisiert. 0,24 g Kristalle vom Schmp. 142 bis 143°. Mischschmp. mit O,N-Diacetyl-γ-pyridylserinäthylester (α-X) aus Vers. 4 zeigte keine Depression.

Versuch 7: O,N-Diacetat (β-X) aus dem Oxazolin (β-IX). 0,215 g Oxazolin (β-IX), in 1 ccm Wasser gelöst, wurden gleichartig behandelt und auf diese Weise 95 mg Kristallisat vom Schmp. 164 bis 166° erhalten. Mischschmp. mit (β-X) aus Vers. 4 zeigte keine Depression.

Versuch 8: Reduktion von (α-IX) zum 2-Methyl-4-oxymethyl-5-(γ-pyridyl)-oxazolin (XI). 2,28 g (9,75 mMol) Oxazolin (α-IX) wurden, gelöst in 70 ccm absol. Äther und 30 ccm absol. Benzol, unter Kühlung mit Eiswasser innerhalb 15 Min. mit 35 ccm ätherischer $LiAlH_4$-Lösung (entsprechend 492 ccm H_2 bei 0°/760 mm) versetzt. Nach insgesamt 2stünd. Rühren wurde mit 2 ccm Wasser versetzt, einige Min. CO_2 eingeleitet und von den anorganischen Salzen filtriert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterblieben 1,172 g eines Öles, das beim Anreiben mit absol. Äther teilweise durchkristallisierte. Aus Alkohol/Äther wurden insgesamt 705 mg (XI) vom Schmp. 104 bis 106° erhalten (38% d. Th.). Zur Analyse wurde nochmals aus Äther umkristallisiert, worauf der Schmp. sich auf 105 bis 107° erhöhte.

(XI): $C_{10}H_{12}O_2N_2$ (192,2). Ber. C 62,48, H 6,30, N 14,58.
Gef. C 62,60, H 6,31, N 14,69.

Die Verbindung ist in Wasser, Methanol, Äthanol und Benzol gut, in Äther wenig löslich.

Versuch 9: Schonende Hydrolyse des Oxazolins (XI) zum N-Acetyl-3-(γ-pyridyl-)serinol (XII). 1,32 g (XI) wurden in 2 ccm Wasser gelöst, $^1/_2$ Std. am Wasserbad erwärmt und einige Stdn. stehengelassen. Der Vakuumeindampfrest wurde in Methanol mit Kohle behandelt, das Filtrat auf 2 ccm eingeengt und mit 5 ccm Benzol versetzt. Das Kristallisat wurde abgesaugt und nach Aufarbeitung der Mutterlauge insgesamt 798 mg (54% d. Th.) (XII) vom Schmp. 183 bis 185° erhalten.

$C_{10}H_{14}O_3N_2$ (210,2). Ber. C 57,13, H 6,71, CH_3CO 20,48.
Gef. C 57,01, H 6,74, CH_3CO 20,79.

Versuch 10: Hydrolyse des Oxazolins (XI) mit siedender Salzsäure zum 3-(γ-Pyridyl)-serinol. 418 mg (XI) wurden mit 5 ccm 1 n HCl 1 Std. rückflußerhitzt. Die gelbe Lösung wurde im Vak. zur Trockene verdampft und über KOH im Exsikkator von Säureresten befreit. Das gelbe, schmierige Kristallisat (0,425 g) wurde in 5 ccm 1 n NaOH aufgenommen und die Lösung mit wasserfreiem Kaliumkarbonat gesättigt. Das abgeschiedene braune Öl wurde mit 20 ccm Benzol-Isopropanol (1 : 1) dreimal extrahiert. Der Eindampfrest (356 mg, das sind 97% d. Th.) kristallisierte nach längerem Stehen durch, wurde jedoch nicht weiter gereinigt (XIII).

Versuch 11: Dichloracetylierung der Base (XIII) zum N-Dichloracetyl-3-(γ-pyridyl)-serinol (XIV). Die im Vers. 10 erhaltene Base (XIII) wurde mit 0,34 g Dichloressigsäuremethylester und 0,5 ccm Methanol versetzt und über Nacht stehengelassen. Die inzwischen angefallenen derben Kristalle wurden abgesogen, mit Methanol-Äther und dann mit reinem Äther gewaschen. 305 mg vom Schmp. 159 bis 161° (Zers.). Aus der Mutterlauge konnten noch 96 mg isoliert werden. Gesamtausbeute 401 mg (= 69% d. Th.).
Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol unter kurzem Erwärmen auf 50 bis 60° umkristallisiert. Schmp. 162 bis 163° (Zers.).

$C_{10}H_{12}O_3N_2Cl_2$ (279,1). Ber. C 43,03, H 4,33, N 10,04, Cl 25,40.
Gef. C 43,06, H 4,26, N 10,16, Cl 25,54.

Die Verbindung ist in Methanol gut, in Wasser mäßig, in Äther, Benzol und Aceton schwer löslich.

Versuch 12: Benzoylierung der Base (XIII) zum N-Benzoyl-3-(γ-pyridyl)-serinol (XV). 336 mg (XIII) (Rohprodukt), das sind 2 mMol, wurden in 3 ccm 1 n NaOH mit 0,3 ccm (zirka 2,6 mMol) Benzoylchlorid bis zum Ver-

schwinden des Säurechloridgeruches geschüttelt. Hierauf wurde mit Benzol-Isopropanol (1 : 1) dreimal extrahiert und der Vakuumeindampfrest der vereinigten organischen Phasen aus Äther umkristallisiert. 268 mg (49% d. Th.) vom Schmp. 183 bis 186°.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Äther umkristallisiert, worauf sich der Schmp. auf 187 bis 189° erhöhte.

$C_{15}H_{16}O_3N_2$ (273,3). Ber. C 66,16, H 5,92, N 10,29.
Gef. C 66,37, H 5,99, N 10,16.

Versuch 13: Reduktion des isomeren 2-Methyl-4-carbäthoxy-5-(γ-pyridyl)-oxazolin (β-IX) zum 4-Oxymethyloxazolin (XI). 750 mg (3,1 mMol) Oxazolin (β-IX) wurden in 10 ccm absol. Benzol und 30 ccm absol. Äther analog Vers. 8 mit $LiAlH_4$ (entsprechend 156 ccm H_2 = 112%) reduziert. Aus dem öligen Reduktionsprodukt (422 mg) wurden 138 mg (= 23% d. Th.) vom Schmp. 98 bis 103° erhalten. Nach weiterem Umkristallisieren erhöhte sich der Schmp. auf 103 bis 105,5°. Mit dem in Vers. 8 erhaltenen Reduktionsprodukt vom Schmp. 105 bis 107° ergab sich keine Depression.

50 mg des Reduktionsproduktes wurden analog Vers. 9 mit Wasser hydrolysiert und daraus eine bei 181 bis 183° schmelzende Verbindung erhalten, welche mit dem N-Acetat (XII) keine Schmelzpunktsdepression gab.

Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* bin ich für die Förderung und Diskussion dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Für die wertvolle Mithilfe bei der Herstellung von Ausgangsmaterialien und Zwischenstufen danke ich meinem Kollegen, Herrn Mr. *H. Rogenhofer*, sowie Herrn Dr. *E. Semenitz*, Bundesstaatl. bakteriolog.-serolog. Untersuchungsanstalt Innsbruck, für die Ausführung der bakteriologischen in vitro-Prüfung.

Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. IX.

Kinetik der Diazotierung in Salpetersäure und Perchlorsäure[1].

Von

H. Schmid und A. F. Sami.

Aus dem Physikalisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Wien und dem Department of Chemical Engineering of the Alexandria University.

(Eingelangt am 14. Oktober 1955.)

Das Geschwindigkeitsgesetz der Diazotierung des Anilins in Salpetersäure und Perchlorsäure wird aufgestellt. Die Geschwindigkeitskoeffizienten werden für 0° C bestimmt. Der Reaktionsmechanismus, bei dem die leichte Polarisierbarkeit der Anilinmolekel eine entscheidende Rolle spielt, wird entwickelt.

Im Zuge der kinetischen Studien der Diazotierung des einen von uns *(H. Schmid)*[2] wurde die Kinetik der Diazotierung des Anilins in salpetersaurer Lösung in einem Bereiche der Wasserstoffionenkonzentration $5 \cdot 10^{-6}$ bis 0,2 Grammion pro Liter untersucht[2 IV]. Wir (*H. Schmid* und *A. Woppmann*)[2 IV] fanden die folgende Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \frac{k_1 [C_6H_5NH_3^+] [HNO_2]^2}{k_2 [H^+] + [C_6H_5NH_3^+]}.$$

[1] Originalmitteilung des XIV. Internationalen Kongresses für reine und angewandte Chemie in Zürich, 23. Juli 1955.

[2] Vorausgehende Veröffentlichungen, die die Kinetik der Diazotierung zum Gegenstande haben, sind: I. *H. Schmid* und *G. Muhr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937). — II. *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937). — III. *H. Schmid*, Atti X Congr. int. Chim. Roma **II**, 484 (1938). — IV. *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952). — V. *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 829 (1953). — VI. *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 842 (1953). — VII. *H. Schmid*, Mh. Chem. **85**, 424 (1954). — Zusammenfassender Bericht: *H. Schmid*, Chem.-Ztg. **78**, 565 (1954). — VIII. *H. Schmid*, Mh. Chem. **86**, 668 (1955).

Bei höherer Wasserstoffionenkonzentration kann $[C_6H_5NH_3^+]$ gegenüber dem Term $k_2\,[H^+]$ vernachlässigt werden. Es ergibt sich dann die Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = k' \frac{[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{[H^+]},$$

die *H. Schmid* und *G. Muhr*[2 I] im Jahre 1937 für die Diazotierung des Anilins in schwefelsaurer Lösung — 0,1 bis 0,2 Mol Schwefelsäure pro Liter Lösung — eruiert haben. Bei niedrigerer Wasserstoffionenkonzentration kann hingegen der Term $k_2\,[H^+]$ gegenüber $[C_6H_5NH_3^+]$ vernachlässigt werden. Es resultiert dann die Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = k_1\,[HNO_2]^2,$$

die *E. D. Hughes*, *C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*[3] in Phthalatpufferlösungen erhielten und die wir[2 IV] in Nitritpufferlösungen fanden. Der Reaktionsmechanismus, der zu unserer Geschwindigkeitsgleichung[2 IV] führte, ist der folgende[2 VII]:

$$\begin{aligned}
C_6H_5NH_3^+ &\rightleftharpoons C_6H_5NH_2 + H^+,\\
HNO_2 &\rightleftharpoons NO_2^- + H^+,\\
HNO_2 + H^+ &\rightleftharpoons NO\cdot OH_2^+,\\
NO\cdot OH_2^+ + NO_2^- &\rightleftarrows N_2O_3 + H_2O,\\
N_2O_3 + C_6H_5NH_2 &\rightarrow C_6H_5NHNO + HNO_2,\\
C_6H_5NHNO &\rightarrow C_6H_5N_2OH,\\
C_6H_5N_2OH &\rightarrow C_6H_5N_2^+ + OH^-,\\
OH^- + H^+ &\rightleftharpoons H_2O.
\end{aligned}$$

Nach diesem Reaktionsschema geht die Diazotierung des Anilins über die Nitrosierung des Anilins durch Distickstofftrioxyd, eine Reaktion, die zuerst *L. P. Hammett*[4] aus unseren kinetischen Resultaten folgerte.

In die Geschwindigkeitsgleichung von *H. Schmid* und *A. Woppmann*[2 IV] geht nur die Wasserstoffionenkonzentration, nicht aber die Konzentration des Anions der betreffenden Säure ein. Für die Diazotierung des Anilins in salzsaurer Lösung fanden *H. Schmid* und *G. Muhr*[2 I] im Jahre 1937 ab 0,05 Mol Salzsäure pro Liter Lösung die folgende Geschwindigkeitsgleichung:

$$\frac{d(C_6H_5N_2)^+}{dt} = k' \frac{[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{[H^+]} + k''\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,[Cl^-].$$

Unser 2. Geschwindigkeitsterm, der das Geschwindigkeitsgesetz der Chlorionkatalyse der Diazotierung darstellt, wurde zuerst von *L. P. Hammett*[4] in der Weise interpretiert, daß die Diazotierung über die

[3] *E. D. Hughes, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*, Nature **166**, 642 (1950).

[4] *L. P. Hammett*, Physical Organic Chemistry. New York-London: Mc. Graw-Hill Book Company. 1940.

Nitrosierung des nicht ionisierten Anilins durch Nitrosylchlorid geht. Die analoge Geschwindigkeitsgleichung fanden *H. Schmid* und *V. Schubert*[2 II] im Jahre 1937 in bromwasserstoffsaurer Lösung. Nach unserem Befunde bei der Diazotierung in halogensaurer Lösung läßt sich erwarten, daß auch bei den anderen Säuren in höheren Konzentrationen entsprechende Geschwindigkeitsterme eruiert werden können. Im Anschlusse an unsere bereits erwähnten Arbeiten haben wir (*H. Schmid* und *A. F. Sami*) die Geschwindigkeit der Diazotierung des Anilins in salpetersaurer Lösung von 0,2 bis 3,1 Mol Salpetersäure pro Liter Lösung gemessen. Außerdem haben wir die Kinetik der Diazotierung des Anilins in Perchlorsäurelösungen bis zu 4 Mol Perchlorsäure pro Liter Lösung untersucht. Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit erfolgte in der Weise, daß der chemische Vorgang in geeigneten Zeitabständen nach Reaktionsbeginn mittels phenolhaltiger Kalilauge gestoppt und das entstandene Oxyazobenzol mittels eines Unicumkolorimeters quantitativ bestimmt wurde.

Der gesamte Geschwindigkeitsverlauf für Salpetersäure und Perchlorsäure läßt sich durch folgende Gleichung darstellen:

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \frac{k_1\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{k_2\,[H^+] + [C_6H_5NH_3^+]} + \varkappa\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,\frac{m^2\,\gamma^2}{a_{H_2O}}.$$

k_1, k_2 und $\varkappa$ sind Konstante. m ist die Molalität der Salpetersäure beziehungsweise Perchlorsäure. γ der Aktivitätskoeffizient der Salpetersäure beziehungsweise Perchlorsäure, a_{H_2O} die Aktivität des Wassers. Der erste Term ist der Geschwindigkeitsterm von *H. Schmid* und *A. Woppmann*[2 IV]. Der Einfluß der Säure auf diesen Geschwindigkeitsterm ist nur durch die Wasserstoffionenkonzentration gegeben. Je höher die Säurekonzentration ist, desto niedriger ist dieser Geschwindigkeitsterm. Der Einfluß der Säure auf den 2. Geschwindigkeitsterm ist durch die mittlere Aktivität $m\,\gamma$ der Säure gegeben. Je höher die mittlere Aktivität der Säure ist, desto größer ist dieser Geschwindigkeitsterm. Die Diazotierungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Säurekonzentration geht also durch ein Minimum. Die Aktivitätskoeffizienten werden in den 2. Geschwindigkeitsterm in Anlehnung an die kinetischen Arbeiten von *H. Schmid* und *R. Pfeifer*[2 V, VI] eingeführt, die die Diazotierung des Ammoniumions und Glyciniumions in stark salzsauren Lösungen zum Gegenstande haben.

Bei niedriger Säurekonzentration ist der erste Term dominierend, bei hoher Säurekonzentration der zweite Term. Auf diese Weise können die Konstanten k_1, k_2 und $\varkappa$ herausgeschält werden. k_1 und k_2 sind nach *H. Schmid* und *A. Woppmann*[2 IV] für 0° C $k_1 = 55$, $k_2 = 0{,}06$. Die vorliegenden Versuchsresultate für Salpetersäure und Perchlorsäure

lassen sich besser mit $k_2 = 0{,}07$ darstellen. $\varkappa$ wurde aus den Versuchsresultaten gewonnen, bei denen der zweite Geschwindigkeitsterm vorherrschend ist, indem von der experimentell ermittelten Geschwindigkeit der 1. Geschwindigkeitsterm abgezogen wurde. War der Umsatz unter 10% der Anfangskonzentration des in der Minderheit vorliegenden Reaktionspartners, so wurde der Differenzenquotient: Umsatz in einer Minute dem Differentialquotienten gleichgesetzt. Bei höherem Umsatz wurde integriert. Tabelle 1 zeigt, daß bis zu 0,5 Mol Salpetersäure pro Liter der 1. Geschwindigkeitsterm vorherrscht. Experimentell gefundene

Tabelle 1.

$$v_1 = \frac{55\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{0{,}07\,[H^+] + [C_6H_5NH_3^+]},$$

$$v_2 = 5{,}4\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,\frac{m^2\,\gamma^2}{a_{H_2O}}.$$

(HNO_2)	$(C_6H_5NH_3^+)\cdot10^3$	$(HNO_2)\cdot10^3$	$v\cdot10^6$ gefunden	$v_1\cdot10^6$	γ	a_{H_2O}	$v_2\cdot10^6$	$v\cdot10^6$ berechnet nach $v = v_1 + v_2$
0,208	1	3	31	31,8	—	—	—	—
0,208	5	3	117	126	—	—	—	—
0,208	5	1	15	14	—	—	—	—
0,520	1	3	14	13	0,71	0,98	2,2	15
0,520	5	3	69	59,8	0,71	0,98	11,3	71
0,520	5	1	11	6,6	0,71	0,98	3,8	10

Tabelle 2.

$$v_1 = \frac{55\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{0{,}07\,[H^+] + [C_6H_5NH_3^+]},$$

$$v_2 = \varkappa\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,\frac{m^2\,\gamma^2}{a_{H_2O}}.$$

$$T_2 = (C_6H_5N_2^+)_t - v_1\cdot t,$$

t = Zeit in Minuten.

$NO_2)$	$(C_6H_5NH_3^+)\cdot\cdot10^3$	$(HNO_2)\cdot\cdot10^3$	t min	$(C_6H_5N_2^+)\cdot\cdot10^6$	$v_1\,t\cdot10^6$	$T_2\cdot10^6$	m	γ	a_{H_2O}	$\varkappa$
,04	1	3	1	15,4	6,7	8,7	1,08	0,719	0,96	4,6
,04	1	3	1	17,1	6,7	10,4	1,08	0,719	0,96	5,5[5]
,04	5	3	0,5	38,2	15,9	22,3	1,08	0,719	0,96	4,8
,04	5	1	1	20,0	3,5	16,5	1,08	0,719	0,96	5,3
,08	1	3	0,5	27,7	1,7	26	2,23	0,796	0,92	5,1
,08	5	3	0,5	153,1	8,3	144,8	2,23	0,796	0,92	5,8
,08	5	1	1	110,7	1,8	108,9	2,23	0,796	0,92	6,4
,12	1	3	1	169,5	2,3	167,2	3,46	0,922	0,87	5,2
,12	5	1	0,5	162,2	0,6	161,6	3,46	0,922	0,87	6,3

[5] Nach *H. Schmid* und *F. Mohtasseb*.

und berechnete Geschwindigkeit zeigen gute Übereinstimmung. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß ab 1 Mol Salpetersäure pro Liter der 2. Geschwindigkeitsterm überwiegt. $\varkappa$ für Salpetersäure errechnet sich daraus zu durchschnittlich 5,4 für 0° C. Der Geschwindigkeitsanteil entsprechend dem 2. Geschwindigkeitsterm ist proportional dem Quadrate der mittleren Aktivität der Säure beziehungsweise proportional dem Produkte aus der Aktivität des Wasserstoffions und des Anions. Wird die Nitrationkonzentration durch Zusatz von Natriumnitrat verdoppelt, so wird — wie der Vergleich zwischen Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigt —

Tabelle 3.

(HNO_3)	$(NaNO_3)$	$(C_6H_5NH_3^+)\cdot 10^3$	$(HNO_2)\cdot 10^3$	t min	$(C_6H_5N_2^+)\cdot 10^6$ $v_1 t\cdot 10^6$	$T_2\cdot 10^6$	T_2 (Tab. 2)$\cdot 10^6$
1,04	1,04	1	3	1	25,9	6,7	19,2	8,7
								10,4
1,04	1,04	5	3	0,5	65,0	15,7	49,3	22,3
1,04	1,04	5	1	1	37,1	3,5	33,6	16,5

der 2. Geschwindigkeitsterm annähernd doppelt so groß. Auch für Perchlorsäure ist bis zur Konzentration 0,5 Mol pro Liter der 1. Geschwindigkeitsterm vorherrschend (Tabelle 4). Die experimentell er-

Tabelle 4.

$$v_1 = \frac{55\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{0{,}07\,[H^+] + [C_6H_5NH_3^+]}, \qquad v_2 = 4\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,\frac{m^2\,\gamma^2}{a_{H_2O}}.$$

$(HClO_4)$	$(C_6H_5NH_3^+)\cdot 10^3$	$(HNO_2)\cdot 10^3$	$(C_6H_5N_2^+)$/min$\cdot 10^6$	$v_1\cdot 10^6$	m	γ	a_{H_2O}	$v_2\cdot 10^6$	$v\cdot 10^6$ berechnet nach $v = v_1 + v_2$
0,208	1	3	29,4	31,8	—	—	—	—	—
0,350	1	3	19,6	19,5	—	—	—	—	—
0,520	1	3	14,6	13,3	0,535	0,76	0,98	2,0	15,3
0,520	1	6	53,7	53,0	0,535	0,76	0,98	4,0	57,0
0,520	3	3	43,7	37,7	0,535	0,76	0,98	6,0	43,7

mittelte Geschwindigkeit stimmt auch bei Perchlorsäure mit der berechneten gut überein. Ab 1 Mol pro Liter überwiegt der 2. Geschwindigkeitsterm (Tabelle 5), aus dem sich $\varkappa$ für Perchlorsäure zu durchschnittlich 4,0 für 0° C errechnet.

Der 2. Geschwindigkeitsterm kann für Salpetersäure in den Geschwindigkeitsausdruck

$$\varkappa'\,[C_6H_5NH_3^+]\,[N_2O_4],$$

Tabelle 5.

$$v_1 = \frac{55\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{0{,}07\,[H^+] + [C_6H_5NH_3^+]}, \qquad T_2 = (C_6H_5N_2^+)_t - v_1\,t,$$

$$v_2 = \varkappa\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,\frac{m^2\,\gamma^2}{a_{H_2O}}. \qquad t = \text{Zeit in Minuten.}$$

$(HClO_4)$	$(C_6H_5NH_3^+)\cdot 10^3$	$(HNO_2)\cdot 10^3$	t min	$(C_6H_5N_2^+)\cdot 10^6$	$v_1\,t\cdot 10^6$	$T_2\cdot 10^6$	m	γ	a_{H_2O}	$\varkappa$
1,04	1	3	1	18,4	6,7	11,7	1,1	0,83	0,96	4,5
1,66	1	6	0,5	47,2	8,5	38,7	1,80	0,986	0,93	3,8
1,66	3	6	1	276,8	50,2	226,6	1,80	0,986	0,93	3,7
1,66	3	3	1	112,5	12,5	100	1,80	0,986	0,93	3,3
2,08	1	1	0,5	15,6	0,19	15,4	2,29	1,14	0,90	4,1
2,08	1	3	1	95,5	3,4	92,1	2,29	1,14	0,90	4,0
3,12	1	1	0,5	86,1	—	—	3,63	1,77	0,82	3,7
3,12	1	3	0,5	255,9	—	—	3,63	1,77	0,82	4,1
4,0	1	1	1	544,9	—	—	4,88	2,81	0,73	4,6
4,0	1	3	0,5	756,4	—	—	4,88	2,81	0,73	4,4

für Perchlorsäure in

$$\varkappa''\,[C_6H_5NH_3^+]\,[NOClO_4]$$

umgewandelt werden. Im Gegensatz zu dem Geschwindigkeitsterm, den *H. Schmid* und *G. Muhr*[2 I] für salzsaure Lösungen gefunden haben:

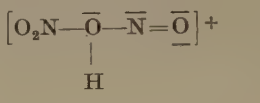
$$\text{prop}\,[C_6H_5NH_2]\,[NOCl],$$

geht in den 2. Geschwindigkeitsterm für Salpetersäure und Perchlorsäure die Konzentration des Aniliniumions und nicht die Konzentration des nicht ionisierten Anilins ein. Wie der eine von uns *(H. Schmid)* in seiner Abhandlung: Kinetik und Mechanismus der Diazotierung VIII[2] zeigte, kommt die Diazotierung des Anilins dadurch zustande, daß bei Annäherung der NO^+-Gruppe des Dipols des Nitrosierungsmittels (Distickstofftrioxyd, Nitrosylhalogenid) an den Aminostickstoff der sehr leicht polarisierbaren Anilinmolekel eine hohe Elektronendichte am Anilinstickstoff erzeugt wird, so daß Anlagerung des positiven Nitrosylions am negativen Aminostickstoff erfolgt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch in den vorliegenden Fällen das nicht ionisierte Anilin und nicht das positive Aniliniumion reagiert. Wir tragen dieser Annahme in der Weise Rechnung, daß wir die Terme in folgender Weise umformen:

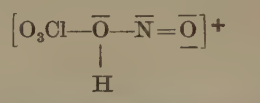
$$\varkappa'\,[C_6H_5NH_3^+]\,[N_2O_4] = \varkappa'\,\frac{[C_6H_5NH_3^+]}{[H^+]}\,[H^+]\,[N_2O_4] =$$
$$= \varkappa_1'\,[C_6H_5NH_2]\,[HN_2O_4^+],$$

$$\varkappa''\,[C_6H_5NH_3^+]\,[NOClO_4] = \varkappa''\,\frac{[C_6H_5NH_3^+]}{[H^+]}\,[H^+]\,[NOClO_4] =$$
$$= \varkappa_1''\,[C_6H_5NH_2]\,[HNOClO_4^+].$$

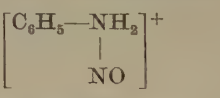
Es wären also nicht Distickstofftetroxyd und Nitrosylperchlorat, sondern die positiven Ionen:



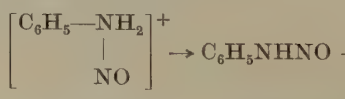
und



die Nitrosierungsmittel. Durch Anlagerung des Protons an das Nitrosylnitrat beziehungsweise Nitrosylperchlorat ist die Abspaltung des Nitrosylions NO^+ besonders erleichtert. Diese positiven Ionen sind auch besonders befähigt, die Anilinmolekel bei ihrer Annäherung zu polarisieren und eine hohe Elektronendichte am Anilinstickstoff zu schaffen, die zur Anlagerung des Nitrosylions am Aminostickstoff führt.



Abspaltung eines Protons gibt das Nitrosamin, das durch Umlagerung in das Diazoniumhydroxyd übergeht.



$$C_6H_5NHNO \rightarrow C_6H_5N_2OH,$$
$$C_6H_5N_2OH \rightarrow C_6H_5N_2^+ + OH^-,$$
$$H^+ + OH^- \rightleftharpoons H_2O.$$

Zusammenfassung.

1. Es wurde die Kinetik der Diazotierung des Anilins in Salpetersäurelösungen von der Konzentration 0,2 bis 3 Mol pro Liter Lösung und in Perchlorsäurelösungen von der Konzentration 0,2 bis 4 Mol pro Liter Lösung untersucht.

2. Ab ungefähr 0,5 Mol Salpetersäure beziehungsweise Perchlorsäure pro Liter Lösung kommt zu dem von *H. Schmid* und *A. Woppmann* gefundenen Geschwindigkeitsterm

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \frac{k_1\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]^2}{k_2\,[H^+]\,[C_6H_5NH_3^+]}$$

der Term $\varkappa\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,\frac{m^2\,\gamma^2}{a_{H_2O}}$ hinzu, wobei m die Molalität,

γ der Aktivitätskoeffizient der Salpetersäure beziehungsweise Perchlorsäure und a_{H_2O} die Aktivität des Wassers bedeuten.

3. $\varkappa$ für Salpetersäure wurde bei 0° C zu 5,4, $\varkappa$ für Perchlorsäure bei 0° C zu 4,0 bestimmt.

4. Der Reaktionsmechanismus wird im Sinne der Theorie, die *H. Schmid* in seiner Abhandlung: Kinetik und Mechanismus der Diazotierung VIII [Mh. Chem. **86**, 668 (1955)] entwickelte, diskutiert. Nach dieser Theorie ist die leichte Polarisierbarkeit der Anilinmolekel durch den Dipol beziehungsweise durch das positive Ion des Nitrosierungsmittels der Anlaß zur raschen Nitrosierung und Diazotierung.

Über die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf p-Chinole. VI.

(Bildung hydroaromatischer Verbindungen.)

Von

E. Schinzel und F. Wessely.

(Eingelangt am 15. Oktober 1955.)

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Es wird die Addition von C_6H_5MgBr und C_6H_5Li an das 4-Methyl-p-chinol (I) und 2,4,6-Trimethyl-p-chinol (II), die zur erwarteten Bildung hydroaromatischer Verbindungen führt, beschrieben. C_6H_5Li reagiert mit I und II vorwiegend unter 1,2-Addition, während sich C_6H_5MgBr an I 1,2- und 1,4-, an II ausschließlich 1,4-addiert. Die erhaltenen hydroaromatischen Verbindungen, ihre Beständigkeit und ihre Umwandlungsprodukte sind von Interesse für die Beurteilung des Mechanismus der Umsetzung metallorganischer Verbindungen mit Chinolacetaten.

In einer Reihe von Arbeiten[1, 2, 3] haben wir die Umsetzung der Acetate von o- bzw. p-Chinolen mit einem Überschuß metallorganischer Verbindungen beschrieben. Wenn man von den Reaktionsprodukten, die aus dem 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat mit C_6H_5MgBr und C_6H_5Li[3] entstehen, absieht, so werden immer Phenole erhalten. Mit dem Mechanismus dieser Reaktion werden wir uns demnächst befassen. Es ist die $—OCOCH_3$-Gruppe der Chinolacetate, die zu der Bildung der aromatischen Systeme Anlaß gibt.

Zur Darstellung von hydroaromatischen Verbindungen erschienen die Chinole geeignet. Bei der Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf die freien Chinole mußten die unerwünschten Reaktionen, die durch die acetylierte OH-Gruppe bedingt sind, wegfallen.

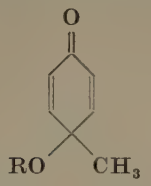
[1] *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **83**, 1253 (1952).

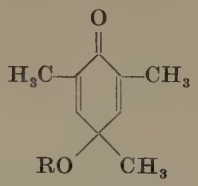
[2] *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **84**, 655 (1953).

[3] *F. Wessely, L. Holzer, F. Langer, E. Schinzel* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **86**, 831 (1955).

Die Darstellung der o-Chinole aus den leicht zugänglichen Acetaten ist uns bisher noch nicht gelungen. Unter milden Verseifungsbedingungen z. B. nach der Methode von *G. Zemplén*[4] trat keine Reaktion ein. Unter energischeren Bedingungen verläuft die Reaktion wesentlich komplizierter. Die entsprechenden Arbeiten sind noch nicht abgeschlossen.

Wir müssen uns also, da andere Wege zur Darstellung der freien o-Chinole nicht in Betracht kommen, auf die Mitteilung der Versuche mit den p-Chinolen beschränken, von denen das 4-Methyl-p-chinol I





I R = H, Ia R = $COCH_3$ II R = H, IIa R = $COCH_3$

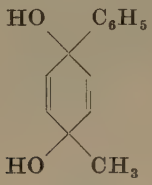
und das 2,4,6-Trimethyl-p-chinol II untersucht wurden. I haben wir nach der Methode von *E. Bamberger*[5], II aus seinem Acetat IIa durch Verseifung nach *G. Zemplén*[6] in guter Ausbeute erhalten.

Unsere Erwartungen, mit Hilfe der freien Chinole sonst schwer zugängliche hydroaromatische Verbindungen zu erhalten, haben sich tatsächlich erfüllt.

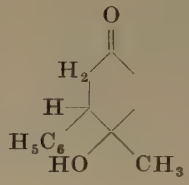
I liefert mit 3 Mol C_6H_5MgBr zwei Hauptreaktionsprodukte: Einerseits das schon bekannte III, anderseits einen bei 88,5° schmelzenden Stoff der Mol.-Formel $C_{13}H_{14}O_2$. Diese Verbindung zeigt im UR-Spektrum[7] eine CO-Gruppe in Konjugation zu einer C=C-Bindung und eine OH-Gruppe. Ihr kommt die Konstitution eines 4-Methyl-5-phenyl-cyclohexen-(2)-ol-(4)-ons-(1) IV zu, von dem 2 Racemate möglich sind. Bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Kohle wird ein Mol H_2 aufgenommen unter Bildung einer Verbindung vom Schmp. 85°[8], der Mol.-Formel $C_{13}H_{16}O_2$ und der Konstitution eines 4-Methyl-5-phenyl-cyclohexanol-(4)-ons-(1). Wird IV mit einem Gemisch von Acetylchlorid-Essigsäureanhydrid gekocht, so bildet sich unter H_2O-Abspaltung ein nicht kristallisierendes Acetylderivat eines Phenols, dem wir die Konstitution eines 4-Methyl-5-phenyl-phenols zuschreiben. Auch das bei der Verseifung gebildete freie Phenol ist ein Öl. Zur Charakterisierung wurde es in eine Phenoxyessigsäure $C_{15}H_{14}O_3$, Schmp. 138°, übergeführt.

[4] *H. Keckeis*, Dissertation Univ. Wien (1954).
[5] Ann. Chem. **390**, 164 (1912).
[6] Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 75 (1941).
[7] Für die Aufnahme und Diskussion der UR-Spektren danken wir Herrn Dr.-Ing. *J. Derkosch* bestens.
[8] Sämtliche Schmp. sind im Apparat nach *Kofler* bestimmt.

IV entsteht also durch *eine 1,4-Addition* von C_6H_5MgBr an I, eine Reaktionsweise, die bisher bei den p-Chinolacetaten nicht beobachtet wurde. III durch 1,2-Addition, die bei den p-Chinolacetaten bisher allein gefunden worden war.



III

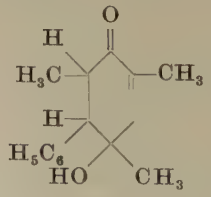


IV

Bei der Einwirkung von 3 Mol C_6H_5Li auf I wurde III erhalten. Es wird also eine 1,2-Addition beobachtet. IV konnte als Reaktionsprodukt nicht festgestellt werden, hingegen fanden sich als phenolische Reaktionsprodukte 2-Methyl-4-phenyl-phenol und 4-Methyl-2-phenyl-phenol. Da diese beiden Verbindungen aus III durch Pinakolinumlagerung entstanden sind, scheint keine 1,4-Addition eingetreten zu sein, weil bei einer solchen entweder ein Stoff der Konstitution IV oder das durch H_2O-Abspaltung entstehende 4-Methyl-5-phenyl-phenol hätte gefunden werden müssen.

II liefert verschiedene Reaktionsprodukte, je nachdem, ob dieser Stoff mit C_6H_5MgBr oder mit C_6H_5Li umgesetzt wird.

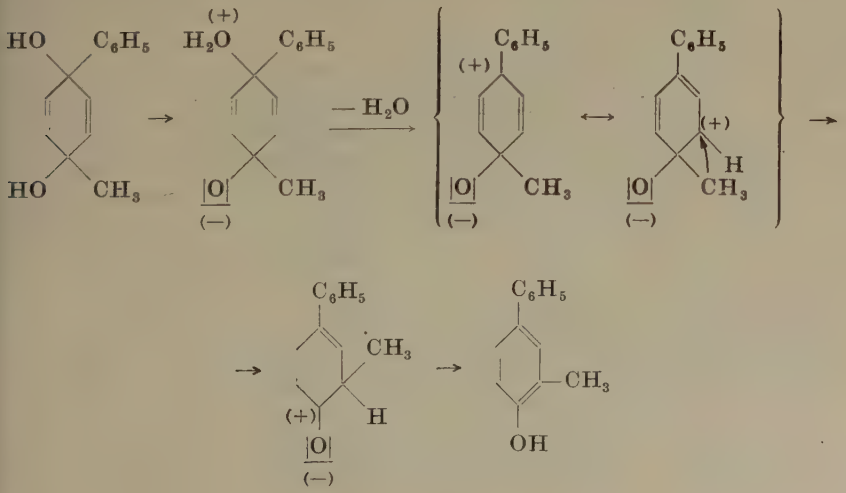
Mit 3 Mol C_6H_5MgBr erhielten wir als Hauptreaktionsprodukt einerseits das schon früher[1] beschriebene Phenyl-mesitol, auf das wir noch weiter unten zurückkommen, anderseits eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. 103° und der Mol.-Formel $C_{15}H_{18}O_2$, deren UR-Spektrum eine CO-Gruppe konjugiert zu einer C=C-Bindung und eine OH-Gruppe anzeigte. Es kommt ihr die Konstitution eines 2,4,6-Trimethyl-5-phenyl-cyclohexen-(2)-ol-(4)-ons-(1) V zu, von dem 4 Racemate möglich sind. Die katalytische Hydrierung ergab unter Aufnahme von 1 Mol H_2 das 2,4,6-Trimethyl-5-phenyl-cyclohexanol-(4)-on-(1) $C_{15}H_{20}O_2$, in dessen UR-Spektrum die CO- und OH-Bande auftraten. Auch die Einwirkung von Acetylchlorid und Essigsäureanhydrid in der Hitze ist mit der angenommenen Struktur im Einklang; es entstand das Acetat des Phenyl-mesitols.



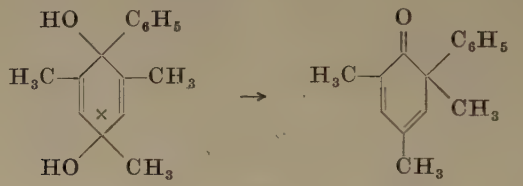
V

Es ist uns nicht gelungen, als weiteres Reaktionsprodukt das erwartete 2,4,6-Trimethyl-1-phenyl-cyclohexadien-(2,5)-diol-(1,4) VI zu fassen. Es wird also bei diesem Chinol mit C_6H_5MgBr nur eine 1,4-Addition beobachtet.

Mit C_6H_5Li beobachtet man bei II wieder bevorzugt eine 1,2-Addition; man erhält in der Hauptmenge eine in Äther schwer lösliche, farblose Verbindung von sehr unscharfem Schmp. (100 bis 130°). Dieser erklärt sich durch eine beim Erwärmen eintretende Veränderung, die in einer H_2O-Abspaltung besteht. Der erwähnte Stoff besitzt, wenn er frisch analysiert wird, die Zusammensetzung $C_{15}H_{18}O_2$ und es kommt ihm die Konstitution eines 2,4,6-Trimethyl-1-phenyl-cyclohexadien-(2,5)-1,4-dioles VI zu. Wird die Verbindung langsam auf 130° erhitzt, so beobachtet man eine Gewichtsabnahme, die genau dem Verlust von 1 Mol H_2O entspricht. Das Dehydratisierungsprodukt stellt ein schwach gelb gefärbtes Öl dar, das nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden konnte und nach den Ergebnissen bei der Destillation nicht einheitlich ist. Bei 0,05 Torr geht bei 120 bis 130° ein gelbes Öl über, das bald kristallisiert. Es bleibt aber eine wesentlich höher (180°/0,005 Torr) übergehende Substanz zurück, die wir noch nicht näher untersucht haben. Das Destillat (120 bis 130°) liefert nach dem Umlösen Kristalle, die bei 68° schmelzen und sich mit dem 2,4,6-Trimethyl-2-phenyl-cyclohexadien-(3,5)-on-(1) VII als identisch erwiesen. Diese Verbindung entsteht aus VI durch eine Pinakolinumlagerung. Es ist zunächst auffällig, daß bei der durch thermische Einwirkung auf die Diole III und VI eintretenden Pinakolinumlagerung der Verlauf der Reaktion verschieden ist. Man kann die Reaktion bei III folgend formulieren:



Es wird hier also *die* OH-Gruppe, wie die von *C. K. Ingold*[9] aufgestellte Regel verlangt, abgespalten, die an *dem* C-Atom sitzt, das auch den Phenylrest trägt. Bei VI wird aber die OH-Gruppe am C-Atom 4, das die Methylgruppe trägt, abgespalten. Dies ist möglicherweise durch einen Hyperkonjugationseffekt erklärbar, durch den die Elektronendichte an dem mit + bezeichneten C-Atom so stark vergrößert wird, daß die Abspaltung der Hydroxylgruppe besonders leicht erfolgt.



VI VII

Die Konstitution von VII ist auf Grund vieler Ergebnisse und Umsetzungen, die teils in der vorhergehenden[3], teils in dieser Arbeit beschrieben sind, z. B. durch die Dienon-Phenolumlagerung mit Essigsäureanhydrid-H_2SO_4, die zu Phenyl-mesitol führt, sichergestellt.

Bei der katalytischen Hydrierung von VI mit Pd-Kohle in Alkohol wird etwas über 1 Mol H_2 aufgenommen und ein nicht kristallisierendes Öl erhalten, dessen Analyse auf einen KW der Formel $C_{15}H_{16}$ stimmt. Es handelt sich um das Phenyl-mesitylen, wie durch Bildung eines identischen Dibromproduktes aus unserem und dem nach *Hey*[10] dargestellten Präparat bewiesen wurde. Es ist bemerkenswert, daß *Hey* bei der Bromierung des Phenyl-mesitylens das 3,5,4′-Tribrom-2,4,6-trimethyl-diphenyl erhält, während uns bei der Anwendung der gleichen Versuchsbedingungen nur die Darstellung eines Dibromproduktes gelang, dem auf Grund des UR-Spektrums wahrscheinlich die Konstitution eines 3,5-Dibrom-2,4,6-trimethyl-diphenyls zukommt.

Das Ergebnis der Hydrierung von VI entspricht dem der Verbindung III, aus welcher 4-Methyl-diphenyl entsteht[2].

Die Einwirkung von trockenem HCl-Gas auf VI in absol. Äther verläuft aber anders als die analoge Reaktion bei III. Während bei diesem das 2-Methyl-4-phenyl-phenol entsteht, erhielten wir aus VI einen Stoff der Formel $C_{15}H_{15}Cl$. Wir haben die Konstitution dieses Stoffes noch nicht bestimmt, so daß wir noch nicht den Unterschied in der Reaktionsweise zwischen III und VI diskutieren können.

Die Verbindung V konnten wir nicht in Substanz nachweisen. Vielleicht ist sie in dem Reaktionsgemisch, das nach der Abtrennung

[9] Ann. Rep. Chem. Soc. London **25**, 124 (1928).
[10] *D. H. Hey*, J. Chem. Soc. London **1932**, 2636.

von VI zurückbleibt, enthalten, weil sich aus ihm mit Essigsäureanhydrid-Acetylchlorid eine geringe Menge des Acetylderivates des Phenyl-mesitols gewinnen läßt. Es ist aber dieser Befund nicht beweiskräftig, weil auch Phenyl-mesitol an sich in dem obigen Gemisch enthalten sein konnte.

Das Phenyl-mesitol haben wir schon in einer früheren Arbeit als Einwirkungsprodukt von C_6H_5MgBr auf das 2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat mit einem gewissen Vorbehalt beschrieben. Es gelang uns damals nicht, dieses Phenol oder ein Derivat in kristallisiertem Zustand zu isolieren. Bei der Behandlung dieses Stoffes mit Acetylchlorid-Essigsäureanhydrid oder Essigsäureanhydrid-Pyridin erhielten wir aber jetzt ein kristallisiertes, einheitliches Acetylprodukt vom Schmp. 102°, das sich mit dem aus Verbindung V erhaltenen als identisch erwies. Die alkalische Verseifung dieses reinen Acetylproduktes lieferte wieder das ölige Phenyl-mesitol.

Experimenteller Teil.

A. Allgemeines.

Die allgemeine Arbeitsweise, sowie die für die folgenden Versuche verwendete Apparatur ist früher schon beschrieben worden[3]. Die Menge des Chinols bzw. Chinolacetats, das Äthervolumen, die Menge der metallorganischen Verbindung sowie die Reaktionsdauer werden bei den einzelnen Versuchen gesondert angegeben. Die Zersetzung der Reaktionslösungen erfolgte, wenn nicht anders vermerkt, mit ges. NH_4Cl-Lösung. Die papierchromatographische Auftrennung der Methylphenyl-phenole führten wir in der früher[2] beschriebenen Weise durch. Die Mengenangaben in Tabelle 1 sind auf Grund der Fleckengröße geschätzt.

Ausgangsmaterialien: Die Darstellung des 4-Methyl-p-chinols (I) aus dem 4-Methyl-phenyl-hydroxylamin[5] erfolgte durch Einwirkung von Schwefelsäure nach der von *Yasuo Abe*[11] angegebenen Arbeitsweise. Das 2,4,6-Trimethyl-p-chinol (II) wurde durch Verseifung des entsprechenden Chinolacetats nach der Methode von *G. Zemplén*[6] erhalten.

Die Phenylmagnesiumbromid-Lösung wurde in der üblichen Weise in absol. Äther dargestellt und die Mengenverhältnisse so gewählt, daß sie 1 molar war. Den genauen Gehalt an metallorganischer Verbindung haben wir durch Titration nach *H. Gilman*[12] bestimmt. Die Herstellung des Phenyllithiums erfolgte wie früher mitgeteilt[1]. Die gestellten Lösungen der metallorganischen Verbindungen wurden in automatischen Büretten, die Li-Verbindung unter trockenem, O_2-freiem Stickstoff aufbewahrt.

B. Spezielles.

I. Umsetzung des 4-Methyl-p-chinols I mit:

a) Phenylmagnesiumbromid: 2,25 g der Verb. I (= 0,0181 Mole), 80 ml absol. Äther, 0,055 Mole Phenylmagnesiumbromid. Nach $2^1/_2$stünd. Stehen bei Zimmertemp. wurde 20 Min. am Rückfluß gekocht. Der anschließend

[11] Bull. Chem. Soc. Japan **18**, 93 (1943).
[12] J. Amer. Chem. Soc. **51**, 1576 (1929).

durchgeführte *Gilman*-Test verlief positiv. Die bei der Aufarbeitung erhaltene, mehrmals mit 1 n NaOH durchgeschüttelte Ätherlösung hinterließ beim Abdampfen ein bräunliches Kristallisat, das durch Behandeln mit Äther von anhaftendem Öl befreit und farblos erhalten werden konnte. Verb. III (0,85 g).

Aus den vereinigten, angesäuerten Alkaliextrakten wurde durch Ausäthern ein Phenolgemisch erhalten, das durch Destillation in eine von 60 bis 90°/0,05 Torr übergehende, vorwiegend aus Phenol bestehende Fraktion und eine bei 100 bis 130°/0,05 Torr destillierende, ölige Fraktion (Phenolgemisch A) zerlegt werden konnte. Das Ergebnis der papierchromatographischen Untersuchung dieser Fraktion ist in Tabelle 1 enthalten.

Der ölige Rückstand der ätherischen Mutterlauge der Verb. III wurde der Destillation unterworfen: Bis 90°/0,05 Torr ließ sich ein hauptsächlich aus Diphenyl bestehender Vorlauf abtrennen, von 140 bis 150°/0,05 Torr gingen 1,90 g eines gelben, zähen Öls über. Der Destillationsrückstand war gering und bestand aus einem braunen, sehr zähen Öl. Aus der zwischen 140 bis 150°/0,05 Torr übergehenden Fraktion konnte durch Anreiben mit wenig Äther eine farblose, kristallisierte Verbindung (0,61 g) erhalten werden. die durch mehrmaliges Umlösen aus wenig Äther gereinigt wurde. Schmp. 88,5° (Sintern ab 86°), Verb. IV.

Der in der Mutterlauge der Verb. IV enthaltene ölige Anteil der Fraktion 140 bis 150° wurde durch mehrmaliges Digerieren mit 1 n NaOH und Abzentrifugieren in einen phenolischen und einen nicht phenolischen Bestandteil zerlegt. Der *nicht phenolische* Bestandteil scheidet nach Redestillation, Anreiben mit wenig Äther und Animpfen mit IV nur wenige Kristalle dieser Verbindung aus; er dürfte vorwiegend aus einem Stereoisomerengemisch der Verb. IV bestehen. Der durch Ansäuern und Ausäthern der vereinigten Alkaliextrakte erhaltene *phenolische* Bestandteil (Phenolgemisch B) erwies sich nach der Destillation (130 bis 140°/0,05 Torr) als ein farbloses, teilweise kristallisierendes Öl B, das papierchromatographisch untersucht wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Phenolgemisch A	0,76 (rotbraun) H	0,86 (braun) N
Phenolgemisch B	0,76 (rotbraun) H	0,86 (braun) N
4-Methyl-2-phenylphenol		0,86 (braun)
2-Methyl-4-phenylphenol	0,74 (rotbraun)	

H = Hauptmenge, N = Nebenmenge.

b) Phenyllithium: 1,24 g der Verb. I (= 0,01 Mole), 80 ml absol. Äther, 0,03 Mole Phenyllithium. Die Reaktionslösung wurde anschließend 15 Min. am Rückfluß gekocht. Die bei der Aufarbeitung erhaltene ätherische Lösung hinterließ nach dem Abdampfen im Vak. bei Zimmertemp. ein rotbraunes Öl, aus dem 0,44 g (22% d. Th.) der *Verb. III* (Schmp. 85 bis 105°) kristallisiert erhalten und durch Waschen mit wenig kaltem Äther von anhaftendem Öl befreit werden konnten. III lieferte an der Ölpumpe sublimiert (0,05 Torr, 85° Badtemp.) ein im gleichen Temperaturintervall schmelzendes Phenolgemisch, aus welchem durch Umlösen aus Petroläther 0,32 g (80% d. Th., bez. auf III) des *2-Methyl-4-phenyl-phenols* rein erhalten wurden. In der Mutterlauge dieses Phenols haben wir papierchromatographisch noch eine geringe Menge des *2-Phenyl-4-methyl-phenols* festgestellt.

Die Mutterlauge der Verbindung III lieferte bei der Destillation bei einer Badtemp. von 75 bis 90°/0,05 Torr einen aus Diphenyl bestehenden Vorlauf und bei 105 bis 130°/0,05 Torr ein rotes, zähes Öl, aus dem noch 0,52 g (28% d. Th.) des 2-Methyl-4-phenyl-phenols erhalten werden konnten. Neben diesem stellten wir papierchromatographisch noch eine geringe Menge des 2-Phenyl-4-methyl-phenols fest.

II. Umsetzung des 2,4,6-Trimethyl-p-chinols II mit:

a) Phenylmagnesiumbromid: 5,66 g der Verb. II (= 0,0372 Mole), 150 ml absol. Äther, 0,112 Mole Phenylmagnesiumbromid. Die Reaktionslösung wurde 12 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Der anschließend durchgeführte *Gilman*-Test verlief positiv. Der bei der Aufarbeitung nach dem Abdampfen der Ätherlösung verbleibende ölige Rückstand wurde der Destillation unterworfen. Nach Abtrennung eines bis 110° übergehenden, vornehmlich aus Diphenyl bestehenden Vorlaufes wurden bei 120 bis 140°/0,05 Torr 6,7 g eines gelben, zähen *Öls C* erhalten. Als Destillationsrückstand verblieb eine geringe Menge eines braunen, nicht näher untersuchten Produktes. Das Öl C haben wir zur Abtrennung eines schwer alkalilöslichen, phenolischen Bestandteiles mehrmals mit je 20 ml 1 n NaOH auf dem siedenden Wasserbad digeriert und heiß abzentrifugiert. Das verbleibende, alkaliunlösliche Öl wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach dem Vertreiben des Lösungsmittels mit einer größeren Menge Petroläther angerieben. Bei mehrtägigem Stehen bei 0° kam es zur Ausscheidung einer farblosen, kristallisierten Verbindung (1,14 g), die nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther einen Schmp. von 103° (Sintern ab 101°) zeigte. *Verb. V.*

Das durch Ausäthern der vereinigten, angesäuerten Alkaliextrakte erhaltene Phenol erwies sich als ein nicht kristallisierendes, bei 120 bis 130°/0,05 Torr destillierendes Öl (1,0 g), das bei seiner Acetylierung mit Acetylchlorid, Acetanhydrid (vgl. S. 921) ein bei 104° (aus Petroläther) schmelzendes Acetylierungsprodukt lieferte, das sich auf Grund des Mischschmp. mit dem Phenyl-mesitolacetat (vgl. S. 921) als identisch erwies.

Die Mutterlauge der Verb. V hinterließ beim Vertreiben des Petroläthers 4,5 g eines *Öles D*, das ein Stereoisomerengemisch der Verb. V, aber auch noch größere Mengen des schwer alkalilöslichen Phenyl-mesitols enthalten konnte. Da wir hofften, letzteres durch energische Alkalibehandlung abtrennen zu können, wurde dieses Öl mit 50 ml 3 n NaOH bedeckt und mit Wasserdampf übergetrieben. Aus dem Wasserdampfdestillat (3l) erhielten wir durch Ausäthern 4 g eines Öles, aus dem durch Anreiben mit Petroläther noch 0,2 g der Verbindung V gewonnen werden konnten. Der nicht kristallisierende Anteil dieses Öles gibt nach Destillation (130 bis 140°/0,05 Torr) die Analysenwerte

C 83,15, H 7,67,

besteht demnach vorwiegend aus dem nicht kristallisierenden Phenyl-mesitol ($C_{15}H_{16}O$: Ber. C 84,86, H 7,60), das mit einer geringen Menge der Verb. V ($C_{15}H_{18}O_2$: Ber. C 78,22, H 7,88) verunreinigt sein dürfte, da bei der Acetylierung dieses Produktes mit Acetylchlorid, Acetanhydrid in praktisch quantitativer Ausbeute das Phenyl-mesitolacetat vom Schmp. 104° gebildet wird (vgl. S. 921).

Es darf angenommen werden, daß das Phenyl-mesitol erst während der Alkalibehandlung durch Wasserabspaltung aus den Stereoisomeren der Verb. V gebildet wird, denn ein Teil des ursprünglichen Öles C, der zur voll-

ständigen Abtrennung seines Vorlaufes im Hg-Vak. noch zweimal destilliert wurde (110 bis 120°), lieferte die Analysenwerte

$C_{15}H_{18}O_2$. Ber. C 78,22, H 7,88; gef. C 78,98, H 7,86,

besteht demnach vorwiegend aus den Stereoisomeren der Verb. V.

b) Phenyllithium: 2,21 g der Verb. II (= 0,0145 Mole), 150 ml absol. Äther, 0,0435 Mole Phenyllithium. Der gleich nach Zugabe der metallorg. Verbindung durchgeführte *Gilman*-Test verlief positiv. Nach $^3/_4$stünd. Stehen bei Zimmertemp. wurde aufgearbeitet. Die bei möglichst tiefer Temp. im Wasserstrahlvak. abgedampfte Ätherlösung hinterließ einen teilweise kristallisierenden Rückstand, aus dem durch Behandeln mit wenig Äther 1,6 g einer schwer ätherlöslichen, farblosen Verbindung erhalten werden konnte. *Verb. VI.*

Aus der ätherischen Mutterlauge dieses Stoffes wurde durch Abdampfen des Lösungsmittels ein gelbes, nicht kristallisierendes Öl erhalten, das wir der Destillation unterworfen haben. Bis 100° wurde ein zum Großteil aus Diphenyl bestehender Vorlauf abgetrennt, zwischen 110 bis 125°/0,05 Torr ließ sich ein gelbes Öl übertreiben, von dem nach nochmaliger Destillation 0,9 g erhalten wurden. Den geringen Destillationsrückstand haben wir nicht untersucht. Dieses, bei 110 bis 125° übergehende Öl konnten wir weder durch direktes Animpfen mit Verb. V noch nach Extraktion mit wäßr. Alkali zur Kristallisation bringen. Das Vorliegen von V in dem oben erwähnten Öl ließ sich jedoch auf folgendem Wege wahrscheinlich machen: 0,85 g des Öles (110 bis 125°) wurden mit 5 ml Acetylchlorid und 5 ml Acetanhydrid 3 Stdn. gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir ein schwach gelbes, bei 100 bis 115°/0,05 Torr destillierendes Öl, das mit Petroläther angerieben, bei mehrtägigem Stehen im Eisschrank 0,10 g einer farblosen Verbindung ausschied, die sich auf Grund des Schmp. und Mischschmp. mit dem Phenyl-mesitolacetat als identisch erwies.

III. Untersuchung der Reaktionsprodukte.

Verbindung III: 4-Methyl-1-phenyl-cyclohexadien-(2,5)-diol-(1,4).

Die von uns erhaltene Verbindung stimmt in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften mit dem von *F. Wessely, L. Holzer* und *H. Vilcsek*[1, 2] bei der Einwirkung von Phenyllithium auf das 4-Methyl-p-chinolacetat erhaltenen Diol III überein.

Verbindung IV: 4-Methyl-5-phenyl-cyclohexen-(2)-ol-(4)-on-(1).

$C_{13}H_{14}O_2$. Ber. C 77,19, H 6,98. Gef. C 77,03, H 6,94.

Diese Verb. ist wenig löslich in Äther, schwer löslich in Petroläther und unlöslich in verd., wäßr. Alkalien. Schmp. 88,5°.

Katalytische Hydrierung zum 4-Methyl-5-phenyl-cyclohexanol-(4)-on-(1): 0,110 g (= 0,00055 Mole), gelöst in 15 ml Alkohol, wurden unter Zugabe von 80 mg 10%iger Pd-Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb von 30 Min. wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen (gef. 15 ml, ber. 13,2 ml). Das durch Destillation (120 bis 130°/0,05 Torr) gereinigte Reaktionsprodukt kristallisierte beim Anreiben mit wenig Methanol und zeigte nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther einen Schmp. von 85° (Sintern ab 82,5°).

$C_{13}H_{16}O_2$. Ber. C 76,42, H 7,90. Gef. C 76,34, H 7.98.

Wasserabspaltung zum 4-Methyl-5-phenyl-phenol: 0,29 g der Verb. IV wurden mit 3 ml Acetylchlorid und 3 ml Acetanhydrid $2^1/_2$ Stdn. am Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und nach Abtrennen der wäßr. Phase die Ätherlösung mit ges. $NaHCO_3$-Lösung entsäuert. Als Ätherrückstand erhielten wir 0,27 g eines farblosen, in verd. Alkalien unlöslichen Öles, das auch nach Destillation (110 bis 120°/0,05 Torr) nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zur Verseifung haben wir dieses in 2 ml Alkohol gelöst und mit 5 ml 2 n NaOH $2^1/_2$ Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das durch Ansäuern und Ausäthern der Reaktionslösung erhaltene 4-Methyl-5-phenyl-phenol erwies sich ebenfalls als ein farbloses Öl, das durch Destillation (120 bis 130°/0,05 Torr) gereinigt wurde. Dieses Phenol ist leicht löslich in 1 n NaOH und in Äther, schwer löslich in Petroläther. Zu seiner Charakterisierung wurde dieses Phenol mit Hilfe von Monochloressigsäure in sein Phenoxyessigsäurederivat vom Schmp. 138° (aus 50%igem Alkohol) übergeführt[13].

$C_{15}H_{14}O_3$. Ber. C 74,25, H 5,82. Gef. C 74,21, H 5,80.

Verbindung V: 2,4,6-Trimethyl-5-phenyl-cyclohexen-(2)-ol-(4)-on-(1).

$C_{15}H_{18}O_2$. Ber. C 78,22, H 7,88. Gef. C 78,02, H 8,05.

Die Verbindung ist leicht löslich in Äther, in der Kälte schwer löslich in Petroläther, in verd. wäßr. Alkalien unlöslich. Schmp. 103°.

Katalytische Hydrierung zum 2,4,6-Trimethyl-5-phenyl-cyclohexanol-(4)-on-(1): 0,230 g der Verbindung V (= 0,001 Mol), gelöst in 15 ml Alkohol, zeigten in Gegenwart von 90 mg 10%iger Pd-Kohle in den ersten 10 Min. eine Aufnahme von 27 ml H_2-Gas (ber. 24 ml H_2). Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene kristallisierte Hydrierungsprodukt schmolz nach Destillation (100 bis 120°/0,05 Torr) und mehrfachem Umlösen aus Äther-Petroläther und Petroläther allein bei 131° (Sintern ab 128°).

$C_{15}H_{20}O_2$. Ber. C 77,53, H 8,68. Gef. C 77,65, H 8,68.

Wasserabspaltung zum Phenyl-mesitol: 0,22 g der Verbindung V wurden mit 2 ml Acetylchlorid und 2 ml Acetanhydrid 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Säurechlorid und Anhydrid im Vak. vertrieben und der Rückstand destilliert. Bei 130°/0,05 Torr ließ sich das Phenyl-mesitolacetat als ein farbloses, beim Anreiben weitgehend kristallisierendes Öl übertreiben. Durch Umlösen aus Methanol und Petroläther wurde diese Verbindung gereinigt. Schmp. 104° (Sintern ab 101°).

$C_{17}H_{18}O_2$. Ber. C 80,27, H 7,14. Gef. C 80,47, H 7,05.

Dieser Stoff ist leicht löslich in Äther, in der Kälte schwer löslich in Methanol und Petroläther.

Aus dem analysenreinen Phenyl-mesitolacetat erhielten wir durch $2^1/_2$stünd. Kochen mit 10%iger alkohol. Natronlauge und nach der üblichen Aufarbeitung das Phenyl-mesitol als schwach gelbes, nicht kristallisierendes Öl, das durch wiederholte Destillation bei 120 bis 130°/0,05 Torr gereinigt wurde.

$C_{15}H_{16}O$. Ber. C 84,86, H 7,60. Gef. C 84,24, H 7,65.

Dieses Phenol ist auch in starken, wäßr. Alkalien nur teilweise löslich. Die Herstellung eines Phenoxyessigsäurederivates mit Hilfe von Mono-

[13] Organic Reagents for Organic Analyses, S. 43. London: Hopkins u. Williams Ltd.

chloressigsäure haben wir ohne Erfolg versucht. Bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin erhielten wir wieder die Acetylverbindung vom Schmp. 104°.

Verbindung VI: 2,4,6-Trimethyl-1-phenyl-cyclohexadien-(2,5)-diol-(1,4). Das mit Äther gewaschene Produkt schmilzt in einem Intervall von 100 bis 130° und erleidet hierbei, wie weiter unten gezeigt wird, unter Wasserabspaltung eine weitgehende Veränderung. Von weiteren Reinigungsoperationen durch Umkristallisieren oder Destillation wurde wegen der Labilität dieser Verbindung abgesehen. Die folgende Analyse wurde an einem mehrere Tage im CO_2-Schnee aufbewahrten, im Wasserstrahlvak. getrockneten Präparat durchgeführt.

$C_{15}H_{18}O_2$. Ber. C 78,21, H 7,88. Gef. C 78,87, H 7,98.

Bezüglich des um 0,6% zu hohen C-Wertes vgl. katalytische Hydrierung.

Wasserabspaltung zum 2,4,6-Trimethyl-2-phenyl-cyclohexadien-(3,5)-on-(1) (VII): 0,0870 g der Verbindung VI, in ein kleines Substanzröhrchen eingewogen, wurden in einer Heizpatrone langsam auf 130° erhitzt und diese Temperatur 15 Min. beibehalten. Nach dem Erkalten ist die gebildete klare, gelbe Schmelze nicht mehr zur Kristallisation zu bringen. Der Gewichtsverlust beträgt 0,0070 g. Bei nochmaligem Erhitzen tritt unter denselben Bedingungen eine neuerliche Gewichtsabnahme von 0,2 mg auf, verursacht durch geringe Flüchtigkeit der Schmelze. Berücksichtigen wir diese, so finden wir praktisch die theoretische Gewichtsabnahme für die Abspaltung von 1 Mol H_2O, nämlich 0,0068 g.

Bei der Aufarbeitung des Dehydratisierungsproduktes durch Destillation wurde neben einem schwer flüchtigen, zähen Rückstand, der noch nicht näher untersucht wurde, ein bei 120 bis 130°/0,05 Torr übergehendes, gelbes Öl erhalten, das weitgehend kristallisierte. Die aus Petroläther umgelöste, schwach gelb gefärbte Verbindung zeigte einen Schmp. von 68° (Sintern ab 65°) und ergab im Gemisch mit dem 2,4,6-Trimethyl-2-phenyl-cyclohexadien-(3,5)-on-(1)[3] VII keine Depression des Schmp.

Katalytische Hydrierung zum Phenyl-mesitylen: 0,328 g der Verbindung VI, gelöst in 25 ml Alkohol, wurden in Gegenwart von 0,15 g 10%iger Pd-Kohle in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb von 15 Min. wurden 41 ml Wasserstoff aufgenommen (ber. 34 ml für 1 Mol H_2-Gas). Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein bei 70 bis 85°/0,05 Torr destillierendes, farbloses, nicht kristallisierendes Öl erhalten.

$C_{15}H_{16}$. Ber. C 91,78, H 8,22. Gef. C 91,12, H 8,41.

Der zu hohe Wasserstoffverbrauch sowie der Gehalt unseres Hydrierungsproduktes an zirka 0,5% Sauerstoff läßt vermuten, daß die Verb. VI mit ihrem Dehydratisierungsprodukt VII verunreinigt ist.

Zur Gewinnung eines kristallisierten Derivats haben wir 0,15 g des bei der katalytischen Hydrierung erhaltenen Öles, gelöst in 1 ml Eisessig, mit einer Lösung von 1 g Brom in 9 ml Eisessig versetzt und 24 Stdn. bei Zimmertemp. im Tageslicht belassen. Anschließend wurde auf Eis gegossen, mit Na_2SO_3 entfärbt, mit Soda neutralisiert und ausgeäthert. Das nach dem Vertreiben des Äthers erhaltene kristallisierte Bromierungsprodukt zeigte nach einmaligem Umlösen aus Äthanol einen Schmp. von 77° (Sintern ab 75°).

$C_{15}H_{14}Br_2$. Ber. C 50,86, H 3,98, Br 45,16.
Gef. C 51,11, H 3,71, Br 45,07.

Diese Verb. ist leicht löslich in Äther, Petroläther, Benzol und in der Kälte schwer löslich in Methanol und Alkohol.

Das nach einer Vorschrift von *Hey*[10] dargestellte, ölige Phenyl-mesitylen lieferte bei der Bromierung unter denselben exper. Bedingungen ein Produkt, das sich auf Grund der Schmp. und Mischschmp. mit dem von uns erhaltenen Bromierungsprodukt als identisch erwies.

Einwirkung von ätherischer HCl: In eine Lösung von 0,36 g der Verb. VI in 50 ml absol. Äther wurde unter Kühlung ein Strom von trockenem HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach $2^1/_2$stünd. Stehen bei Zimmertemp. haben wir in der üblichen Weise aufgearbeitet. Als Reaktionsprodukt erhielten wir eine farblose, beim Stehen bei 0° bald kristallisierende Verb., die durch Destillation (100 bis 110°/0,05 Torr) und Umlösen aus Methanol gereinigt werden konnte. Schmp. 43,5° (Sintern ab 42°).

$C_{15}H_{15}Cl$. Ber. C 78,07, H 6,56, Cl 15,38.
Gef. C 78,68, H 6,62, Cl 15,72.

Diese Verb. ist leicht löslich in Äther und Petroläther, in der Kälte schwer löslich in Methanol. Mit der Konstitutionsaufklärung dieses Stoffes sind wir noch beschäftigt.

Dienon-Phenol-Umlagerung des 2,4,6-Trimethyl-2-phenyl-cyclohexadien-(3,5)-ons-(1) VII: 0,3 g der Verb. VII wurden in kleinen Portionen einer kalten Mischung von 12 ml Essigsäureanhydrid und 0,3 ml konz. H_2SO_4 zugesetzt. Anschließend haben wir die klare Lösung auf dem Wasserbad auf 60° erwärmt und 12 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde in praktisch quantitativer Ausbeute das Phenyl-mesitol-acetat vom Schmp. 104° erhalten.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Spektrometrische Untersuchungen an Kohlenwasserstoffen der Terphenylreihe und verwandten Verbindungen.

Von

J. Derkosch und F. Langer.

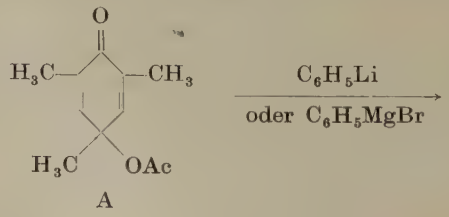
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 6 Abbildungen.

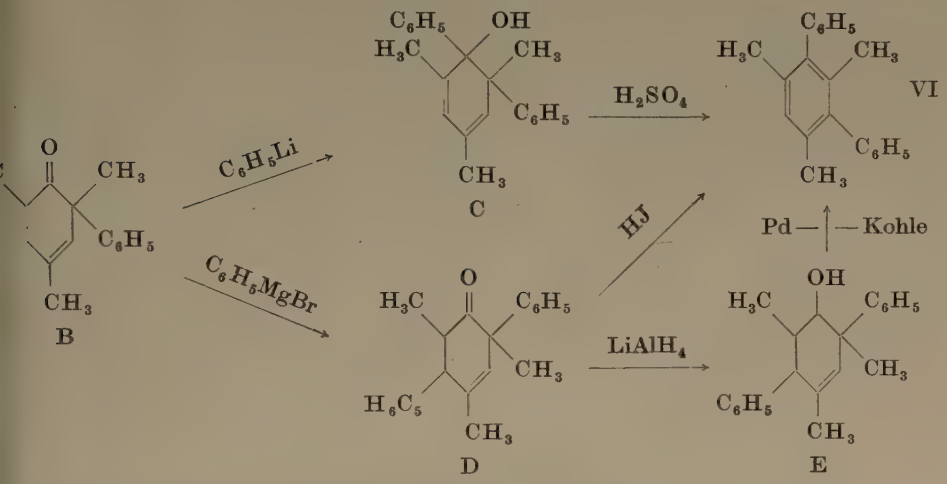
(Eingelangt am 28. September 1955.)

Es werden von den drei isomeren Terphenylen und einigen am mittleren Benzolkern dreifach methylierten Derivaten die UV-Absorptionsspektren in alkoholischer Lösung und die IR-Spektren im festen Zustand gemessen. Aus den UV-Spektren werden Vorstellungen über den räumlichen Bau dieser Kohlenwasserstoffe abgeleitet und im besonderen die Verhältnisse am m-Terphenyl genauer diskutiert. Der Vergleich der Vorstellungen hinsichtlich der Konstellation der Moleküle, die einerseits aus Lösungsspektren, anderseits aus röntgenographischen Daten des festen Zustandes abgeleitet wurden, erscheint bei einfach gebauten Kohlenwasserstoffen vom Typus der hier untersuchten oder z. B. der Stilbene zulässig zu sein. Bei den IR-Spektren konnten Angaben über die γ-Frequenzen substituierter Benzolderivate vervollständigt werden.

Umsetzungen von 2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat (A) mit Phenyllithium oder Phenylmagnesiumbromid führen zu Verbindungen, die unter Wasserabspaltung und Umlagerung zum Trimethyl-m-terphenyl VI führen. Schwierigkeiten bei der Konstitutionsaufklärung des Kohlenwasserstoffes waren für uns der Anlaß, uns näher mit den UV- und IR-Spektren der Terphenyle und einiger Methylsubstitutionsprodukte zu befassen.



A



Der Verlauf der Reaktion sowie die Konstitution der dabei auftretenden Verbindungen B bis E wurden durch *F. Wessely* und Mitarb.[1] aufgeklärt. Über die IR-Spektren dieser Stoffe, welche bei diesen Untersuchungen eine wertvolle Stütze darstellten, wird im Anhang dieser Arbeit berichtet werden.

Die UV-Absorptionsspektren von o-, m- und p-Terphenyl waren schon einige Zeit bekannt, ein uneinheitliches Bild des Spektrums von o-Terphenyl[2] in der Literatur bewog uns aber, die Spektren nochmals zu messen. Darüber hinaus fand sich lediglich eine kurze Angabe über ein 1,2-Dimethyl-3,5-diphenyl-benzol[3]. Die von uns untersuchten Trimethylterphenyle (mit den Methylgruppen am mittleren Kern) waren bislang nicht bekannt. Die Spektren wurden in 96%igem Alkohol aufgenommen, sie sind in den Abb. 1 und 2 wiedergegeben. In der Tabelle 1 sind die Maxima der Verbindungen (einschließlich der nicht von uns untersuchten Verbindung VIII) angeführt. Kursiv gedruckte Zahlen bei der Wellenzahlenangabe bedeuten verdeckte Maxima (Inflexionen).

In Übereinstimmung mit bereits bekannten Arbeiten[4] zeigt das p-Terphenyl (III) ein stark ausgeprägtes Maximum bei 35900 cm^{-1}. Dieses ist gegenüber jenem von Diphenyl[5] infolge des Hinzukommens

---

[1] *F. Wessely, L. Holzer, F. Langer, E. Schinzel* und *H. Vilcsek*, Mh. Chem. **86**, 831 (1955).

[2] *L. W. Pickett, G. F. Walter* und *H. France*, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 2296 (1936). — *G. P. Mueller* und *D. Pickens*, ibid. **72**, 3626 (1950).

[3] *A. C. Cope, E. L. Wick* und *F. S. Fawcett*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 6156 (1954).

[4] *R. N. Jones*, Chem. Rev. **32**, 1 (1943).

[5] *M. H. Beeby, F. G. Mann* und *E. E. Turner*, J. Chem. Soc. London **1950**, 1923.

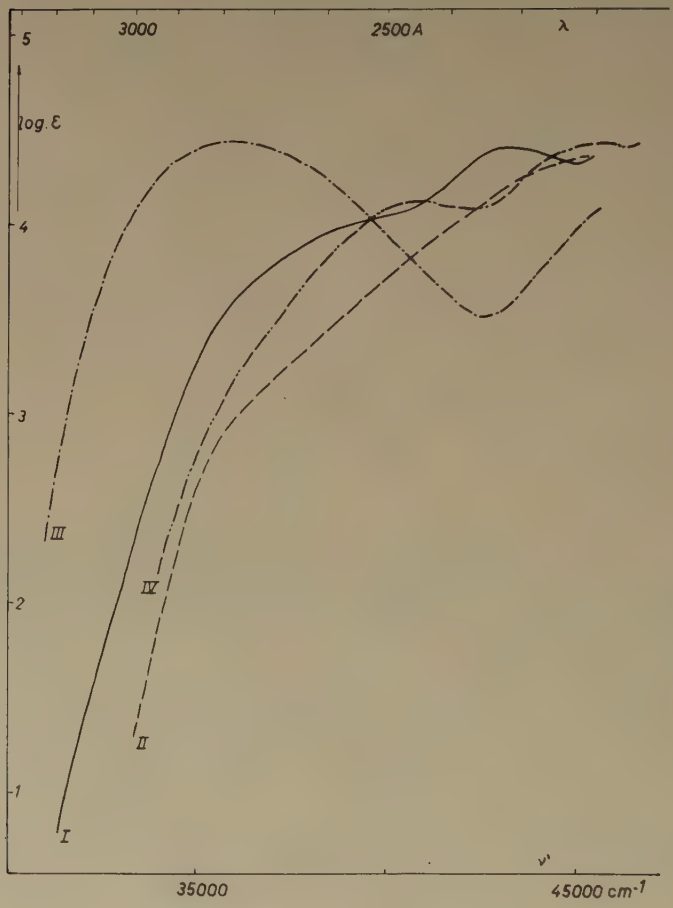
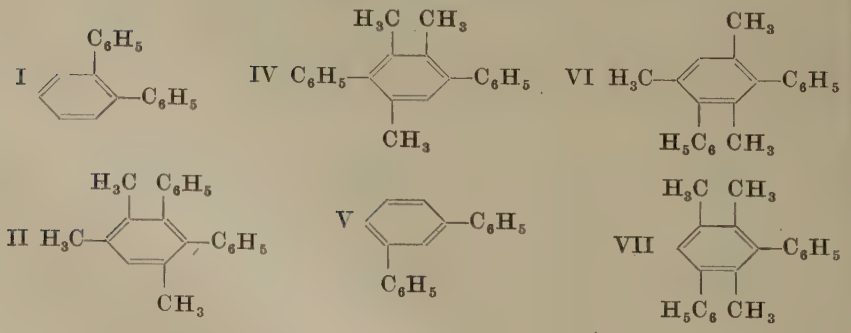


Abb. 1. UV-Spektren von Terphenylen.
I o-Terphenyl,
II 1,2,4-Trimethyl-5,6-diphenyl-benzol,
III p-Terphenyl,
IV 1,2,4-Trimethyl-3,6-diphenyl-benzol.



eines dritten Benzolringes und des ebenen Baues[6] sowie der damit verbundenen Erhöhung der Resonanzenergie stark bathochrom verschoben.

Das o-Terphenyl I zeigt gegenüber III ein stark hypsochrom verschobenes Maximum, was auf den röntgenographisch bewiesenen, nicht ebenen Bau des Moleküls[7] zurückgeführt werden muß. Polare Grenz-

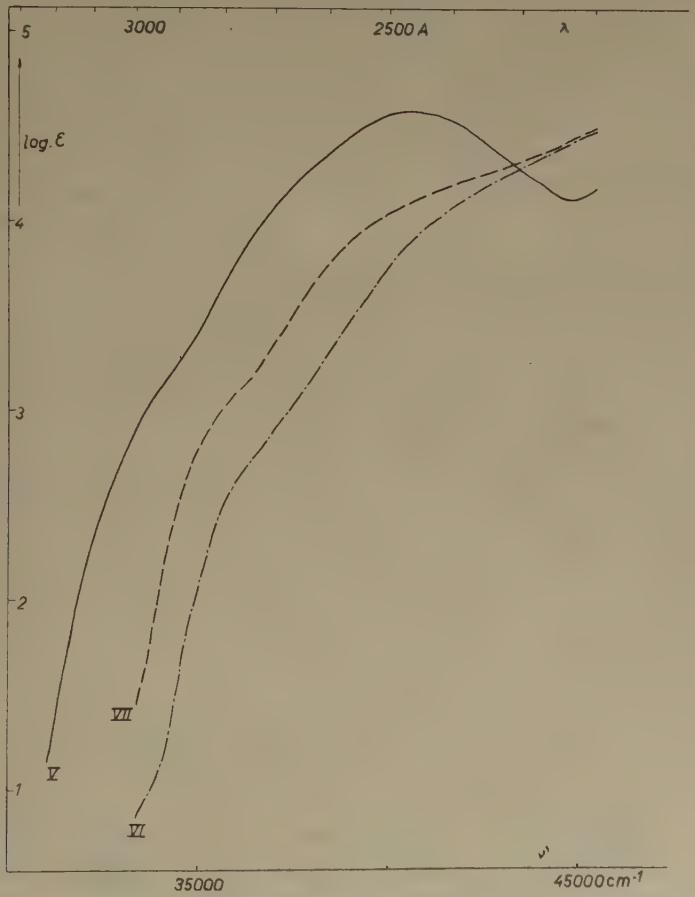
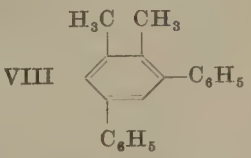


Abb. 2. UV-Spektren von Terphenylen.
V m-Terphenyl,
VI 1,3,5-Trimethyl-2,4-diphenyl-benzol,
VII 1,2,4-Trimethyl-3,5-diphenyl-benzol.

III C_6H_5— —C_6H_5

VIII 

[6] *L. W. Pickett*, Nature **131**, 513 (1933).

[7] *C. J. B. Clews* und *K. Lonsdale*, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **611**, 493 (1937).

strukturen, wie sie von *Allen* und *Burnes* angenommen werden[8], können keine wesentliche Rolle spielen, da die Konjugation von Doppelbindungen erst bei ebenem Bau voll in Erscheinung tritt.

Tabelle 1.

	Hauptbande				Nebenbande	
	ν'_{max} (cm^{-1})	ε_{max}	ν'_{max}	ε_{max}	ν'_{max}	ε_{max}
I	43200	26500	*39900*	11500	—	—
II	*45000*	24500	—	—	*36000*	1000
III	35900	29000	—	—	—	—
IV	45600	29000	40800	14000	*36000*	1600
V	40500	39800	—	—	*34400*	1750
VI	*42500*	16000	—	—	*36400*	580
VII	*41500*	16000	—	—	*36100*	1300
VIII	40500	51400	—	—	—	—

Vom m-Terphenyl (V) war bereits bekannt, daß es gegenüber dem Diphenyl ein Maximum an praktisch der gleichen Stelle zeigt, aber der ε-Wert etwa doppelt so groß ist. Es wird dies von *Jones*[4] mit der nur über 2 Ringe möglichen Konjugation erklärt, so daß sich das Spektrum des m-Terphenyls aus zwei Diphenylsystemen superponiert. Messungen an m-Poly-phenylen[9] stützen diese Ansicht. Ungeklärt bleibt dabei die Frage, ob das m-Terphenyl eben gebaut sei oder nicht. Es wäre unebener Bau denkbar, da das symmetrische Triphenylbenzol nach röntgenographischen Untersuchungen[10] nicht eben gebaut ist. Wir nehmen jedoch aus zwei Gründen einen ebenen Bau von V an. Wären erstens die drei Ringe, also auch jeweils zwei Ringe nicht koplanar, so müßte das Maximum von V gegenüber dem von Diphenyl hypsochrom verschoben sein. Nicht eben gebaute (o-, o′-substituierte) Diphenyle zeigen den erwarteten hypsochromen Effekt[11]. Außerdem wäre die Additivität der Extinktionen nicht so gut erfüllt. Als zweite Stütze möchten wir folgende Überlegung anführen. Die Koplanarität zweier benachbarter Ringe im m-Terphenyl könnte nur durch eine Überlappung der o-ständigen H-Atome an zwei benachbarten Ringen aufgehoben werden. Die Position dieser H-Atome zum Ring bzw. zueinander kann aber kaum verschieden von jener im p-Terphenyl sein, zumal der Abstand der beiden verknüpften

[8] *C. F. H. Allen* und *D. M. Burnes*, J. Org. Chem. **14**, 175 (1949).
[9] *A. E. Gillam* und *D. H. Hey*, J. Chem. Soc. London **1939**, 1170.
[10] *B. P. Orelkin* und *K. Lonsdale*, Proc. Roy. Soc. London, Ser. A **144**, 630 (1934). — *K. Lonsdale*, Z. Kristallogr. **97**, 91 (1937).
[11] *M. T. O. Shaugnessy* und *W. H. Rodebush*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2906 (1940).

Ring-C-Atome im Diphenyl 1,48 Å[12], im p-Terphenyl ebenfalls 1,48 Å[6] beträgt und auch im m-Terphenyl nicht wesentlich von diesem Wert verschieden sein wird. Es ist daher eine Überlappung der beiden in Frage stehenden H-Atome im m-Terphenyl recht unwahrscheinlich.

Das Trimethyl-p-terphenyl IV zeigt nun gegenüber dem p-Terphenyl eine starke hypsochrome Verschiebung, ähnlich dem o-Terphenyl. Die Verdrehung und damit Störung der Konjugation ist in beiden Fällen etwa von gleicher Größe und die Lage der kurzwelligen Hauptmaxima ähnlich. Daß kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Grad der Verdrehung und der Lage dieses Maximums besteht — wie dies etwa bei Stilbenderivaten der Fall ist[13] —, geht aus der kürzerwelligen Lage der Absorption des Trimethyl-o-terphenyls II gegenüber jener des o-Terphenyls hervor. Obwohl der Einbau von drei Methylgruppen modellmäßig (an den *Stuart-Brieglebs*chen Modellen) an den räumlichen Verhältnissen nichts ändert, muß man den Methylgruppen einen gewissen Einfluß zuschreiben. Dies geht sowohl aus dem erwähnten Spektrum von II (gegenüber I), als auch aus jenem der Verbindungen VI und VII hervor. Die Absorption von VI liegt dabei kurzwelliger als jene der Verbindung VII. Es ist also, ohne daß dafür eine Erklärung gegeben werden kann, von Bedeutung, ob beide Benzolkerne von zwei wie bei VI oder nur einer von zwei Methylgruppen umgeben ist.

Auffallend ist bei den Spektren das Auftreten einer relativ schwachen Nebenbande, die, verdeckt, nur als Inflexion auftritt und in ihrer Lage und Stärke dem Mesityl- bzw. Pseudocumol-Chromophor, repräsentiert durch den mittleren Ring, entspricht. Für diese Annahme spricht der Umstand, daß die Lage der Inflexion etwa jenen Chromophoren entspricht und daß auch das Pseudocumol eine Absorptionsverschiebung zu kleineren Wellenzahlen gegenüber dem Mesitylen von etwa gleichem Ausmaß zeigt. Auch der Intensitätsunterschied (rund der Faktor 2) entspricht jenem bei beiden Grundkohlenwasserstoffen[14]. Der Ursprung der Inflexion im m-Terphenyl bleibt ungeklärt. Auch das o-Terphenyl zeigt eine wenn auch unsichere Inflexion bei längeren Wellen, deren Ursprung ebensowenig wie beim m-Terphenyl zu klären ist.

Die IR-Spektren von o-, m- und p-Terphenyl wurden bisher von *Cannon* und *Sutherland* (im folgenden mit *C.* u. *S.* angeführt)[15] sowie von *Barnes* und Mitarbeitern (*B.*, *G.* u. *L.*)[16] gemessen. Die letztgenannten Autoren haben die Spektren nur im Bereich von 1050 bis 1800 cm^{-1}

[12] *J. Dhar*, J. Indian Phys. **7**, 43 (1932).

[13] *J. Derkosch* und *G. Friedrich*, Mh. Chem. **84**, 1146 (1953).

[14] *E. Steurer*, Z. physik. Chem., Abt. B **30**, 157 (1935).

[15] *C. G. Cannon* und *G. B. B. M. Sutherland*, Spectr. Chim. Acta **4**, 373 (1951).

[16] *R. B. Barnes*, *R. C. Gore*, *U. Liddel* und *V. Z. Williams*, Infrared Spectroscopy. New York: Reinhold Publ. 1944.

gemessen, also vor allem nicht im Gebiet der γ-Frequenzen. Bei *C.* u. *S.* erstreckt sich der Meßbereich von 600 bis 2000 cm^{-1}, jedoch ist die Aufnahmetechnik nicht einheitlich, die Auflösung im langwelligen Gebiet offenbar nicht sehr gut, möglicherweise manchmal die Schichtdicke zu groß. Wir haben auch diese drei Substanzen erneut aufgenommen. Substituierte Terphenyle wurden im IR-Gebiet bisher überhaupt nicht gemessen. Die IR-Spektren der Verbindungen I bis VII sind in der Abb. 3 wiedergegeben.

Beim o-Terphenyl stimmen unsere Spektren leidlich mit jenen von *C.* u. *S.* überein, die Auflösung dürfte bei uns besser gewesen sein. Bei *B.*, *G.* u. *L.* wird bei etwa 1700 cm^{-1} eine mittelstarke Bande angegeben, die weder *C.* u. *S.* noch wir auch nur schwach angedeutet finden.

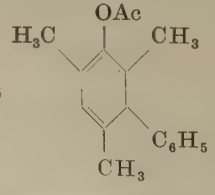
Beim m-Terphenyl ist das von uns vermessene Spektrum besonders im Gebiet 800 bis 1000 cm^{-1} bandenreicher als bei *C.* u. *S.*, was vielleicht auf den verschiedenen Aggregatzustand zurückzuführen ist. Auch gegenüber *B.*, *G.* u. *L.* bestehen sowohl mit *C.* u. *S.* als auch mit uns Diskrepanzen.

Die Übereinstimmung beim p-Terphenyl ist zwischen unseren Messungen und jenen von *C.* u. *S.* wieder leidlich gut, etwas besser mit *B.*, *G.* u. *L.*

Während *B.*, *G.* u. *L.* keine Schlüsse aus ihren Spektren ziehen, weisen *C.* u. *S.* kurz auf die Mono- bzw. Disubstitutionsregelmäßigkeiten hin, die Bandengebiete 1000 bis 1100 und 1500 bis 1600 cm^{-1} werden kurz erwähnt.

In der Tabelle 2 haben wir die zumindest einigermaßen gesicherten Bandenzuordnungen zusammengestellt. Aus der Tabelle geht hervor, daß sich die Out-of-plane-Schwingungen (γ-Frequenzen) der H-Atome den verschieden substituierten Benzolkernen mit recht großer Sicherheit zuordnen lassen.

Die Lage der Monosubstitutionsbanden sowie der Disubstitutionsbanden stimmen mit den Angaben von *C.* u. *S.*[15] sowie mit jenen von *Dannenberg* und Mitarb.[17] recht gut überein. Nur wenige Angaben finden sich in der Literatur über das Gebiet von 1000 bis 1100 cm^{-1}, in dem bei allen untersuchten Verbindungen mittelstarke Banden liegen, die unserer Meinung nach charakteristisch für einen monosubstituierten Benzolring sind. Die Banden zeichnen sich durch große Lagebeständigkeit aus. Charakteristisch für die hier untersuchten Verbindungen scheint die mittelstarke Intensität dieser Banden zu sein, sie tritt in anderen Verbindungen mit monosubstituierten Benzolringen, wie z. B.



Phenylmesitolacetat (vgl. Abb. 4), schwächer auf.

[17] *H. Dannenberg, U. Schiedt* und *W. Steidle*, Z. Naturforsch. 8 b, 269 (1953).

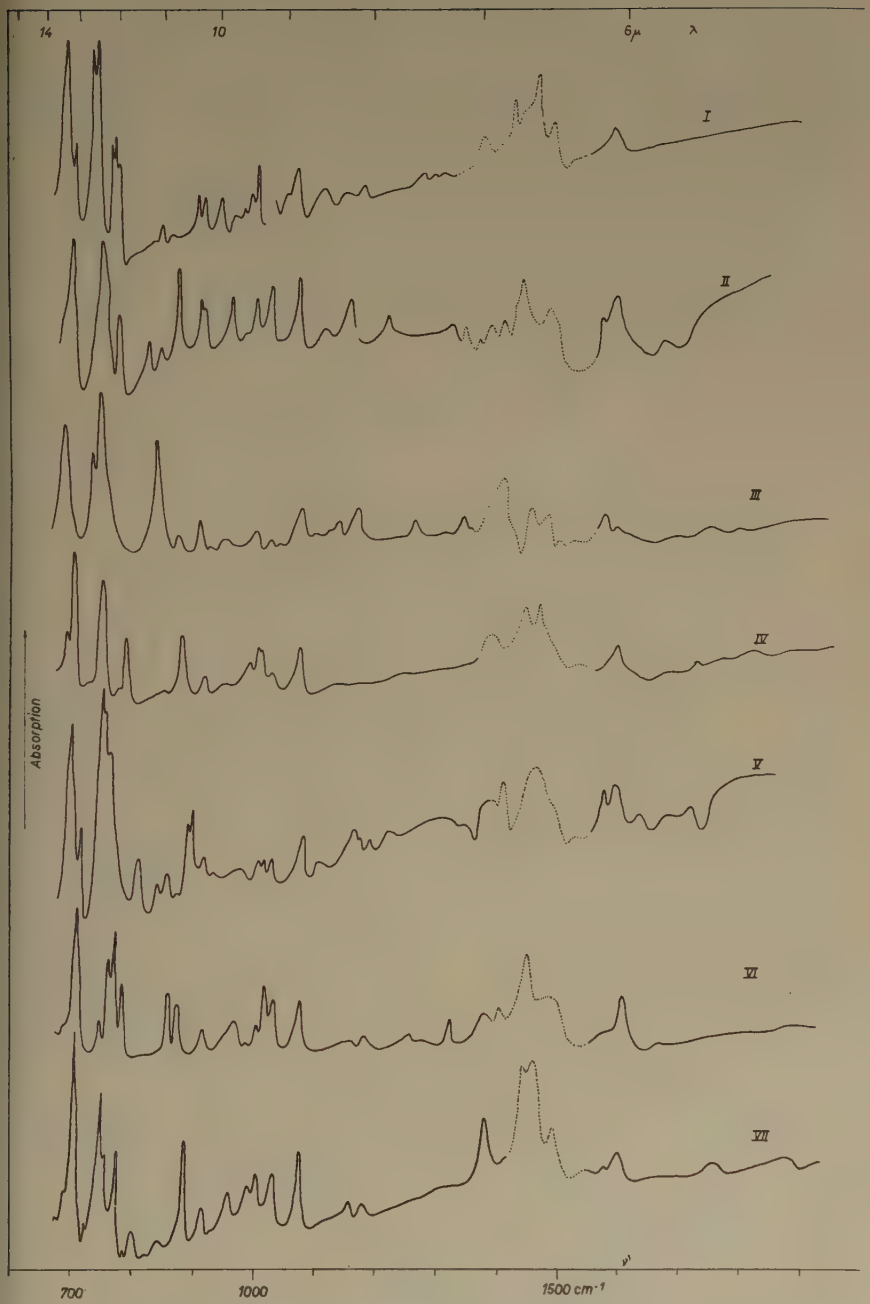


Abb. 3. IR-Spektren von Terphenylen.

I o-Terphenyl,
II 1,2,4-Trimethyl-5,6-diphenyl-benzol,
III p-Terphenyl,
IV 1,2,4-Trimethyl-3,6-diphenyl-benzol,
V m-Terphenyl,
VI 1,3,5-Trimethyl-2,4-diphenyl-benzol,
VII 1,2,4-Trimethyl-3,5-diphenyl-benzol.

Auch bei den eingangs erwähnten *Grignard*-Umsetzungsprodukten tritt diese Bande häufig nur schwach auf, wie dies auch in der Literatur angegeben ist[16].

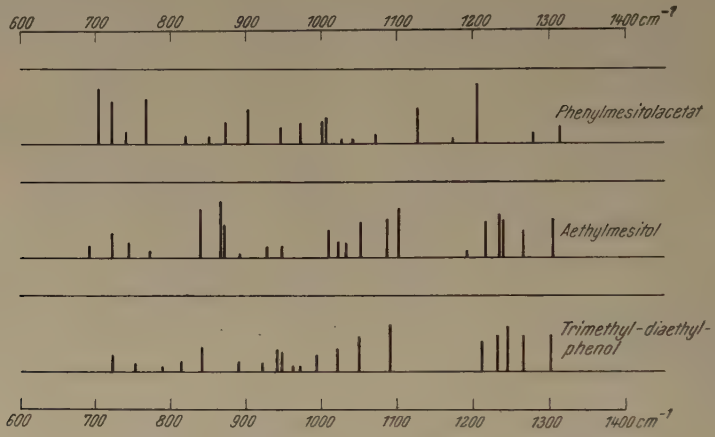
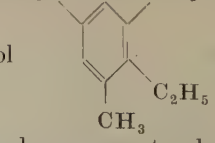


Abb. 4. IR-Spektren penta- und hexasubstituierter Benzolderivate.

Tabelle 2.

	Out-of-plane-Schwingungen der								C=C-Schwingungen	
	Monosubstitution			Disubstitution			Pentasubstitution			
				o		m	p			
I	699	740	1072	750	(1119)	—	—	—	1495	1596
II	702	750	1072	—		—	—	876	*1500*	1600
III	690	748	1076	—		—	839	—	1485	1592
IV	702	749	1072	—		—	—	880	*1485*	1597
V	699	749	1078	—		712?	762	—	*1495*	1590
VI	707	770	1073	—		—	—	872	1487	1602
VII	702	746	1072	—		—	—	882	1490	1598

Über die Pentasubstitutionsbande finden sich nur wenige Angaben in der Literatur[17], da solche Produkte selten bearbeitet wurden. Wir haben zu Vergleichszwecken noch das Spektrum von Phenyl-mesitol-



acetat und Äthylmesitol aufgenommen. In allen methylierten Terphenylen und den genannten beiden Mesitolen tritt eine starke bis mittelstarke Bande bei 870 bis 885 cm^{-1} auf, die in den Terphenylen und

dem ebenfalls zu Vergleichszwecken aufgenommenen Spektrum des Trimethyl-diäthyl-phenols fehlt. Auch in einer von uns untersuchten Verbindung, der mit großer Sicherheit die Struktur eines Phenylchlor-mesitylens zukommt, tritt eine Bande bei 880 cm^{-1} auf. Dieser Bereich ist nur wenig verschieden von jenem, wie ihn *Dannenberg* und Mitarb.[17] für die Pentasubstitution angeben (867 bis 875 cm^{-1}). Nach den gleichen Autoren liegt die Out-of-plane-Schwingung 1,2,3,5-tetrasubstituierter Benzolringe bei 868 bis 885 cm^{-1}. Eine kritische Unterscheidung dieses Substitutionstypus von der Pentasubstitution ist demnach nicht möglich.

Das Gebiet der CH_2- und CH_3-Deformationsschwingungen fiel für die Untersuchungen aus, da in Nujol aufgenommen wurde.

Das Bild im Gebiet der C=C-Schwingungen ist nicht einheitlich, wie aus Abb. 5 zu ersehen ist. Man entnimmt daraus, daß sich zwei Bandenreihen — bei etwa 1500 und 1600 cm^{-1} — durch die Reihe der Verbindungen ziehen lassen. Die Intensitäten sind stark verschieden, häufig deutet nur eine Schulter auf eine Bande hin (solche sind strichliert eingezeichnet). Die deutlich ausgeprägte Bande bei 1600 cm^{-1}, die nahezu lagekonstant ist — was wahrscheinlich auf die analoge Konstitution der Verbindungen zurückzuführen ist — (das gleiche gilt auch für einige andere Banden), tritt bei allen hier untersuchten Verbindungen der Terphenylreihe auf. Bei der Mehrzahl der Verbindungen tritt bei 1570 bis 1575 cm^{-1} eine Bande mit stark wechselnder Intensität auf, die nach *Bellamy*[18] stark vom Aggregatzustand und der Präparationstechnik abhängt. Die dritte, der aromatischen Struktur der Terphenyle zukommende Bande bei 1480 bis 1500 cm^{-1} tritt häufig nur als Inflexion auf, ändert sich der Intensität nach nicht simultan mit der 1600-cm^{-1}-Bande und läßt keinen Rückschluß auf den Substitutionstypus zu. Es gibt außerdem im Gebiet von 1000 bis 1100 cm^{-1} eine Reihe von Banden, die gemeinsam in allen sieben Terphenylen auftreten. Sie scheinen jedoch uncharakteristisch zu sein.

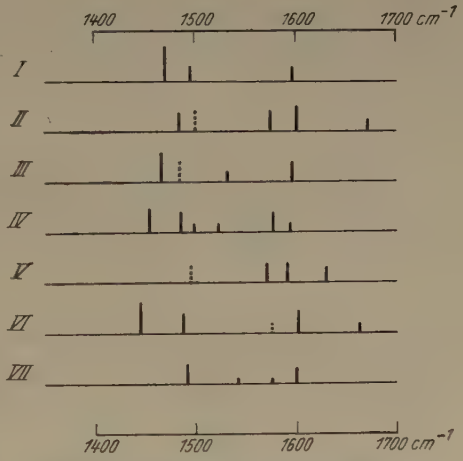


Abb. 5. IR-Spektren von Terphenylen; Gebiet der C=C-Schwingungen.

[18] *L. J. Bellamy*, IR-Spectra of Complex Molecules. London: Methuen u. Co. 1954.

Infolge der Aufnahmetechnik wurde auch das Gebiet der ν-H-Schwingungen nicht näher untersucht.

Die Darstellung und Reinigung der Präparate II, IV, VI und VII wird an anderer Stelle beschrieben[19]. Die drei Terphenyle waren Handelsprodukte

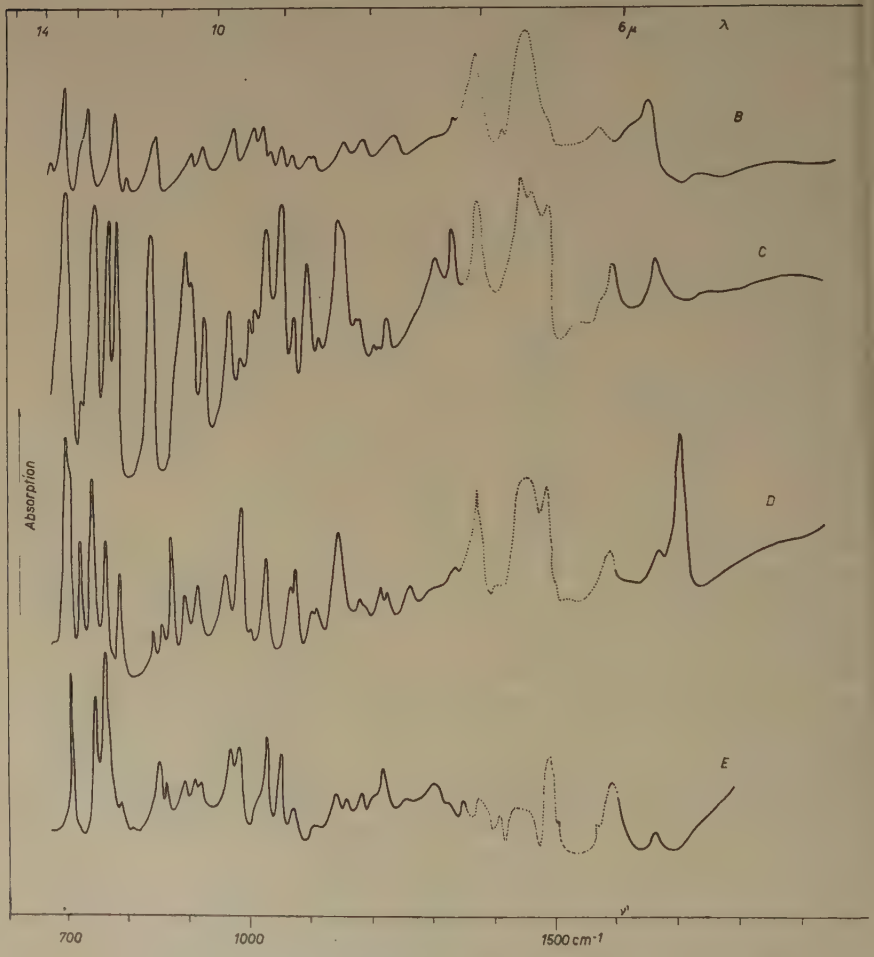


Abb. 6. IR-Spektren von Zwischenprodukten. Substanzen B, C, D und E.

und wurden durch Umkristallisieren und Sublimation weiter gereinigt. Die UV-Spektren wurden in alkohol. Lösung mit einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen. Die IR-Spektren wurden in Nujolpaste mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrometer 12 C im Bereiche 660 bis 2000 cm^{-1} aufgenommen und die Nujolabsorption als I_0 abgezogen. Dabei kann eine

[19] *F. Langer* und *F. Wessely*, Mh. Chem. **86**, 887 (1955).

Restabsorption im Gebiet der Paraffinölabsorption verbleiben, diese Gebiete sind daher strichliert gezeichnet.

Die Abb. 6 gibt die IR-Spektren der Zwischenprodukte bei der Darstellung der methylierten Terphenyle wieder. Sie ergeben zusammen mit den chemischen Befunden ein widerspruchsloses Bild vom Reaktionsverlauf.

Die Verbindungen B, C, D und E sollten δ-CH-Schwingungen des dreifach substituierten Äthylens zeigen, die allgemein bei 790 bis 840 cm^{-1} liegen. Die sicherste Aussage läßt sich wohl bei B treffen; die schwache Bande bei 800 cm^{-1} fehlt im Hydrierungsprodukt von B völlig. Trotz der Anwesenheit von zwei solchen H-Atomen ist die Intensität dieser Schwingung nur gering. Man könnte annehmen, daß eine Aufspaltung in einen simultanen und einen nichtsimultanen Zweig eintritt (800 cm^{-1}, schwach, und 845 cm^{-1}, mittelstark). Das Spektrum von C zeigt eine starke Bande bei 840 cm^{-1} und eine flache Inflexionsstelle bei 820 cm^{-1}. E läßt Banden bei 790, 807 und 851 cm^{-1}, Substanz D eine solche bei 840 cm^{-1} erkennen. Die Intensitätsverhältnisse sind auf keinen gemeinsamen Nenner zu bringen, auch die spektrale Lage hängt stark von der Art der Substitution ab.

Eine Angabe über die C=C-Schwingung läßt sich praktisch nicht machen. Das Vorhandensein einer solchen (nicht aromatischen) Doppelbindung läßt sich manchmal indirekt aus dem Vorliegen einer konjugierten CO-Bindung folgern.

Wesentlich aufschlußreicher ist die Lage und Intensität der CO-Gruppe. Durch ihre große Intensität dominiert sie gegenüber der C=C-Bindung. Ihre spektrale Lage erlaubt eindeutige Schlüsse in bezug auf den Grad der Konjugation zu machen. In unkonjugierten Systemen, wie der Substanz D, liegt die sehr intensive Bande bei 1708 cm^{-1}, das heißt nahe der C=O-Schwingung im Cyclohexanon selbst. In konjugierter Lage wird die Bande stark verschoben und liegt in der Substanz B z. B. bei 1657 cm^{-1}. Die Lage dieser Bande steht in guter Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Le Fevre* an Diosphenol[20]. Eine Verlängerung der Konjugationskette führt zu einer weiteren Verkleinerung der Frequenz, ohne jedoch die niederen Werte z. B. der Tropolone zu erreichen. Aus dem Vorhandensein einer konjugierten CO-Gruppe kann, wie bereits erwähnt, auf die Gegenwart mindestens einer C=C-Bindung geschlossen werden.

Recht gut lassen sich auch Zuordnungen an den Phenylsubstituenten treffen. Die Out-of-plane-Schwingungen der durchwegs monosubstituierten Benzolringe liegen ziemlich konstant um 700 bzw. 750 cm^{-1}. Auch

[20] *R. J. W. Le Fevre, F. Maramba* und *R. L. Werner*, J. Chem. Soc. London **1953**, 2496.

die C=C-Schwingungen der aromatischen Ringe sind in den Spektren zu erkennen, werden aber besonders von der Schwingung der C=C-Gruppe des Cyclohexen- bzw. -hexadienringes überlagert. Auffällig ist weiter die Lagekonstanz der längerwelligen γ-Frequenz bzw. entgegengesetzt die Lagebreite des kürzerwelligen Zweiges der γ-Frequenzen. Schließlich tritt auch hier eine für den monosubstituierten Benzolring charakteristische, bei 1070 bis 1080 cm^{-1} liegende Bande auf, ohne in allen Fällen mit letzter Sicherheit eine Zuordnung zu erlauben. Die Intensität dieser Bande scheint stark konstitutionsabhängig zu sein.

Die Substanz C ist ein tertiärer, Substanz E ein sekundärer Alkohol. Es treten in beiden Verbindungen eine mittelstarke bis starke Bande bei 1025 bis 1035 cm^{-1}, außerdem bei C eine solche bei 1148, bei E eine bei 1107 cm^{-1} auf; diese Banden dürften von Deformationsfrequenzen der OH-Gruppe herrühren, eine genauere Zuordnung ist aber bei dem komplexen Charakter der Moleküle nicht möglich.

Schließlich erlaubt die Anwesenheit von starken Banden bei 3400 bis 3550 cm^{-1} in den Verbindungen C und E den eindeutigen Nachweis einer OH-Gruppe.

Besonderen Dank schulden wir dem Vorstand des Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, für das große Interesse und die großzügige Unterstützung, die er unserer Arbeit angedeihen ließ.

Das Verhalten des Chloritions an der Hg-Tropfelektrode.

II. Mitt.: In stark alkalischem Medium.

Von

N. Konopik und E. Werner.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 9 Abbildungen.

(Eingelangt am 30. September 1955.)

Die bisher nur in neutraler bzw. in Anwesenheit mehrwertiger Kationen auch in alkalischer Lösung erhaltene Hauptstufe wurde nun auch in NaOH genügender Kationenkonzentration gefunden. Im folgenden werden die Eigenschaften der Hauptstufe wie auch der Vorwelle in Abhängigkeit vom pH, von der Leitsalzkonzentration sowie von der Chloritkonzentration beschrieben.

Auf Grund der früher[1, 2] versuchten Deutung des Reduktionsvorganges erschien es zweckmäßig, den pH-Einfluß auf Stufenhöhe und $E_{1/2}$ *bei konstanter Kationenkonzentration* zu studieren. Dabei wurde festgestellt, daß der Endstromanstieg bei Abwesenheit von Chlorit stets bei viel negativeren Potentialen einsetzt als bei Anwesenheit von Chlorit. Der Unterschied betrug etwa 400 mV und wurde — sofern nur die Leitsalzkonzentration genügend hoch war — bei allen untersuchten pH-Werten gefunden. Dies legte die Vermutung nahe, daß anschließend an die bei zirka — 1,0 V (gegen die gesättigte Kalomelelektrode[3]) liegende Chloritstufe noch mindestens eine weitere Reduktionsstufe folgt. Tatsächlich ergaben diesbezügliche Versuche, daß es sich bei der früher beschriebenen[1, 2] Welle nur um eine *Vorwelle* handelt, während die eigentliche *Hauptstufe*, die zuweilen auch in 2 Wellen aufspaltet, erst bei negativerem Potential (zirka — 1,6 V gegen GKE) liegt. Diese Haupt-

[1] *N. Konopik*, Mh. Chem. **83**, 255 (1952).

[2] *N. Konopik* und *E. Berger*, Mh. Chem. **84**, 666 (1953).

[3] im folgenden als GKE bezeichnet.

stufe war in Gegenwart *mehr*wertiger Kationen zwar schon beobachtet, in Anwesenheit einwertiger Kationen (Na^+) jedoch wegen zu geringer Kationenkonzentration früher nicht aufgefunden worden. Auf Grund dieses Befundes war es notwendig, die Abhängigkeit der Chloritwellen

a) vom pH,

b) von der Leitsalzkonzentration und

c) von der Chloritkonzentration näher zu untersuchen.

In dieser Arbeit wird das für diese Fragen bisher vorliegende experimentelle Material gebracht.

Experimentelles.

Verwendete Präparate: Als Ausgangsprodukt zur Herstellung der Chloritlösungen dienten verschiedene technische Präparate der Firmen Degussa-Rheinfelden[4] und der Elektrochemischen Werke München[4], deren Chloritgehalt durchwegs bei zirka 80% lag, während die restlichen 20% aus NaCl, NaOH und H_2O bestanden. Alle übrigen verwendeten Reagenzien, wie z. B. NaOH, NaCl, $NaClO_3$ und Na_2SO_3, waren p. a.-Präparate.

Herstellung der zur polarographischen Aufnahme bestimmten Lösungen: Die zu untersuchenden Lösungen wurden vor jeder polarographischen Aufnahme frisch hergestellt, indem bestimmte Mengen Grundlösung (in der Regel 10 ml), Chlorit-Stammlösung (in der Regel 1 ml[5]) und Sulfit-Stammlösung (1 ml[5]) zusammengemischt wurden.

Grundlösungen: Die verschiedenen pH-Werte wurden durch NaOH-Lösungen entsprechender Normalität erhalten und durch azidimetrische Titration kontrolliert. Um bestimmte Na^+-Konzentrationen einzustellen, wurden beim Herstellen der Lösungen berechnete Mengen NaCl- oder $NaClO_4$-Lösung zugesetzt.

Die *Chlorit-Stammlösungen*, deren Gehalt jodometrisch ermittelt wurde[6], wurden in einem dunklen Raum aufbewahrt und zirka alle 14 Tage frisch hergestellt. In dieser Zeit nahm ihr polarographischer Wirkungswert, wie mehrfach überprüft wurde, nur sehr geringfügig ab.

Die *Sulfit-Stammlösung* war 7,45%ig und wurde jede Woche erneuert[7]. Der Sulfitzusatz (zum Entfernen von gelöstem Luftsauerstoff) betrug stets 1 ml und war so gewählt, daß die Probelösung etwa 0,1 n an Sulfit war.

Apparatur: Zur Aufnahme der Stromspannungskurven wurde ein *Leybold*-Polarograph mit photographischer Registrierung verwendet sowie ein Drehspul-Spiegelgalvanometer der Fa. Hartmann & Braun, bei dem 1 mm Verschiebung in der benutzten Entfernung von 90 cm $3{,}12 \cdot 10^{-9}$ A entspricht. Die Höhe der Quecksilbersäule betrug in der Regel 65 cm. Die verwendete Kapillare hatte in verd. KCl-Lösung, gemessen bei offenem Stromkreis, bei 21,4° C und einer Hg-Säulenhöhe von 65 cm, folgende Daten: $m = 7{,}28$ mg/sec und $t = 4{,}79$ sec. Als Bezugselektrode diente entweder eine GKE, eine Cd-Amalgam/ges. $CdSO_4$-Elektrode (— 595 mV gegen

[4] Für die freundliche Überlassung der Präparate sind wir den genannten Firmen sehr zu Dank verpflichtet.

[5] Präzisionspipetten mit automatischer Nullpunktseinstellung. Hersteller: Fa. Haack, Wien IX, Garnisongasse 3.

[6] *W. Bray*, Z. physik. Chem. **54**, 576 (1906).

[7] *S. Kikuchi, K. Honda* und *S. Kim*, Bull. Chem. Soc. Japan **27**, 65 (1954).

GKE) oder eine Zn-Amalgam/ges. $ZnSO_4$-Elektrode (— 1020 mV gegen GKE). Alle im Text und in den Abbildungen angeführten Potentialwerte beziehen sich jedoch auf die GKE. Die an die Walzenbrücke angelegten Anfangs- und Endpotentiale wurden vor und nach jeder Aufnahme mittels eines PEHAVI gemessen und die jeweiligen Mittelwerte für die Auswertung der Halbstufenpotentiale verwendet.

a) Stufenhöhen und Halbstufenpotentiale der Chloritwellen in Abhängigkeit vom pH (11 bis 14,5) bei konstanter Kationenkonzentration ($\sim$ 4 n Na^+).

Bei den im folgenden beschriebenen Versuchen wurden sowohl Kationen- wie Chloritkonzentration konstant gehalten und nur das pH der Lösungen variiert.

Vorversuche ergaben, daß sich dadurch das Aussehen der Wellen bei niederen pH-Werten gegenüber früher insofern änderte, als nun kein Abfall des Grenzstromes mehr beobachtet wurde. In allen Fällen nahm die Stufenhöhe mit steigendem pH zu und das Halbstufenpotential wurde negativer.

Weiters wurde beobachtet, daß der Unterschied zwischen den Endstromanstiegen von chlorithaltigen und chloritfreien Lösungen bei mittleren Na^+-Konzentrationen 200 mV, in konzentrierten Lösungen jedoch 400 mV und mehr betrug, das heißt, daß in chlorithaltigen Lösungen vor dem Endstromanstieg noch mindestens eine weitere Reduktionsstufe zu erwarten war. Durch Verringerung der Gesamtpolarisationsspannung von 4 auf 2 V einerseits, der Chloritkonzentration sowie Galvanometerempfindlichkeit anderseits gelang es dann auch bei etwa — 1,6 V eine neue Stufe zu finden.

Hauptversuche.

1. In NaOH—NaCl-Gemischen als Grundelektrolyt.

Die Abhängigkeit der Chloritwellen von der OH^--Konzentration bei konstantem Chloritgehalt und bei einer Gesamt-Na^+-Konzentration von zirka 4 n wurde im pH-Bereich 11 bis 14,5 untersucht. Die Grundlösungen wurden durch Zusammenmischen entsprechender Volumina von NaOH- und NaCl-Lösungen hergestellt. Der Chloritgehalt der Lösungen der verschiedenen Meßreihen schwankt zwischen 2,32 und 2,65 mmol $NaClO_2$ und die Gesamt-Na^+-Konzentration zwischen 4,0 und 4,2 n. Die erhaltenen Meßwerte sind in Tabelle 1, nach steigendem pH geordnet, angeführt.

Tabelle 2 enthält die Werte einer Meßreihe zwischen pH = 13 und 14, die zu Kontrollzwecken mit einem Sargent-Polarographen (Modell XXI)[8]

[8] Die Benutzung des Apparates wurde uns in dankenswerter Weise von Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, Vorstand des II. Chem. Univ.-Lab., gestattet.

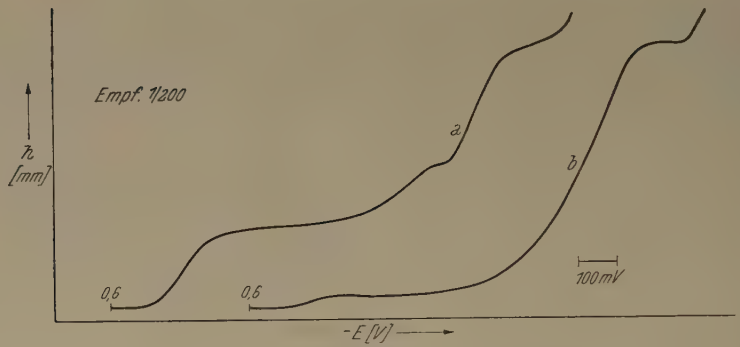


Abb. 1. Chloritstufen in Lösungen mit verschiedenem pH.
$c_{NaClO_2} = 2{,}53$ mmol; $c_{Na^+} = 4{,}22$ n; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n;
a) pH = 14,3; b) pH = 13,9.

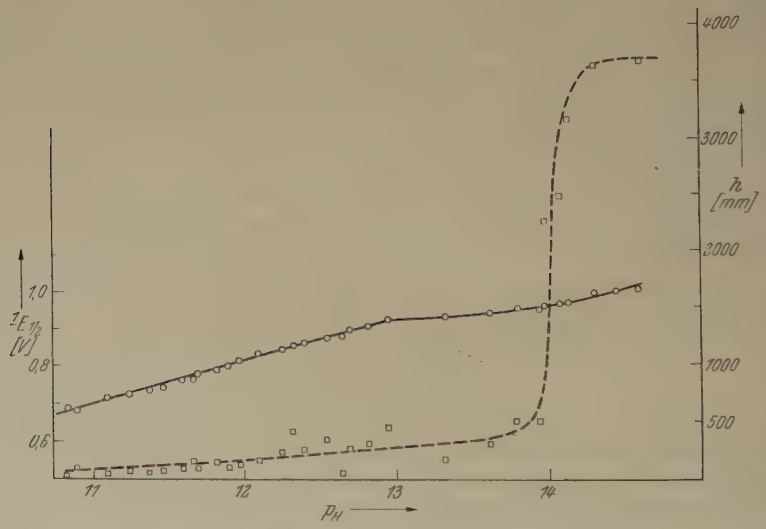


Abb. 2. Stufenhöhe (□) und Halbstufenpotential (○) der Vorwelle in Abhängigkeit vom pH bei $c_{Na^+} \simeq 4{,}1$ n.

$c_{NaClO_2} = 2{,}55$ mmol; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

unter Verwendung einer anderen Kapillare und bei geänderter Hg-Säulenhöhe aufgenommen wurde und die im wesentlichen dieselben Ergebnisse lieferte.

Im gesamten untersuchten pH-Bereich wurden 2 Wellen beobachtet: Eine kleinere Vorwelle bei Potentialen von etwa $-0{,}7$ bis $-1{,}0$ V und eine bedeutend höhere 2. Stufe bei negativerem Potential, die häufig in zwei mehr oder weniger diskrete Wellen aufspaltet (vgl. Abb. 1).

Wie ergänzende Versuche zeigten, ist die 1. Welle (Vorwelle) in neutraler Lösung nicht vorhanden; sie tritt erst bei Beginn des Untersuchungsbereiches, nämlich zwischen pH = 10 und 11, in Erscheinung. Ihre Stufenhöhe ist zunächst *sehr* klein, nimmt bis etwa pH = 14 nur langsam zu und steigt dann sprunghaft auf ungefähr die 8fache Höhe an. Trägt man die Stufenhöhe gegen das pH der Lösung auf (vgl. Abb. 2),

Tabelle 1. Chloritstufen im pH-Bereich 11 bis 14,5 bei konstanter Na^+-Konzentration.

$c_{NaClO_2} = 2{,}55$ mmol; $c_{Na^+} = 4{,}1$ n; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

pH	^1h (mm)	$-{}^1E_{1/2}$ (V)	^2h (mm)	$-{}^2E_{1/2}$ (V)
10,85	35*	0,69*	7800	1,604
10,91	100	0,685	—	—
11,10	45*	0,716*	10000*	1,646*
11,25	80*	0,727*	8500	1,602
11,37	60	0,736	7400	1,605
11,48	70	0,742	8400	1,616
11,59	98	0,762	9400	1,629
11,67	180*	0,764*	8100	1,618
11,71	105	0,780	—	—
11,83	145	0,791	8700	1,635
11,89	110	0,801	10800*	1,58*
11,97	120	0,813	8900	1,609
12,11	160	0,836	9200	1,632
12,26	240	0,843	9000	1,630
12,33	425	0,855	9200*	1,58*
12,39	260	0,861	9000	1,622[9]
12,54	350*	0,876*	8700	1,621[9]
12,65	50*	0,88*	12200*	1,595*
12,69	280	0,898	8400*	1,618*[9]
12,82	305	0,906	9270	1,617
12,95	480	0,924	8845	1,615[9]
13,32	190*	0,93*	11400*	1,59*
13,63	308	0,941	10300	1,628
13,81	513	0,953	10000*	1,59*
13,94	513	0,953	13200*	1,62*
13,98	2290	0,96	6200*	1,615*[9]
14,07	2508	0,968	6400	1,61[9]
14,12	3190	0,97	8000	1,65[9]
14,31	3650	0,997	7430	1,69[9]
14,46	4410	1,00	800	1,69[9]
14,60	690	1,004	100	1,695[9]

Die mit einem Sternchen versehenen Daten sind Einzelwerte; alle übrigen Daten sind Mittelwerte aus 2 bis 4 Aufnahmen.

[9] Hauptstufe aufgespalten.

so erhält man eine Kurve, ähnlich der Konzentrationskurve zweier miteinander im Gleichgewicht stehender Partner, wobei sich die Sprungstelle zwischen pH = 13,8 und 14,2 befindet (vgl. auch Abb. 2 in Zitat 2). Bemerkenswert ist ferner, daß die Stufenhöhe im ganzen untersuchten Bereich nur sehr schlecht reproduzierbar ist und Schwankungen aufweist, die weit über die in der Polarographie üblichen Fehlergrenzen hinausgehen.

Tabelle 2. Chloritstufen im pH-Bereich 13 bis 14 bei konstanter Na^+-Konzentration.

$c_{NaClO_2} = 2{,}55$ mmol; $c_{Na^+} = 4{,}22$ n; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

pH	^1h (μA)	$-{}^1E_{1/2}$ (V)	^2h (μA)	$-{}^2E_{1/2}$ (V)
14,02	3,49	0,988	15,5*	1,619*
13,96	3,45	0,975	22,4	1,620
13,90	2,96	0,979	30,6*	1,658*
13,82	2,15	0,962	20,9	1,700
13,73	2,35	0,958	26,6*	1,604*
13,62	1,63	0,949	29,4*	1,617*
13,46	1,08	0,946	29,6*	1,698*
13,22	0,81*	0,926	32,4*	1,689*
12,92	0,55*	0,912*	29,7*	1,599*

Die mit einem Sternchen versehenen Daten sind Einzelwerte; alle übrigen Daten sind Mittelwerte aus 2 bis 4 Aufnahmen.

Das Halbstufenpotential von Welle 1 hingegen ist — mit Ausnahme der näheren Umgebung der Sprungstelle — gut reproduzierbar und wird mit zunehmendem pH negativer (vgl. Abb. 2). Bis pH = 13 ändert es sich linear mit dem Logarithmus der OH^--Konzentration; und zwar gilt in diesem Bereich:

$$E_{1/2}\,(\text{mV}) = K - 115 \cdot \text{pH} \qquad (K = 585). \tag{1}$$

Oberhalb pH = 13 ändert es sich nicht mehr streng linear mit dem Logarithmus der OH^--Konzentration, doch kann für die mittlere Steigung zirka 60 mV je pH angenommen werden.

Die 2. Welle, im folgenden als Hauptstufe bezeichnet, ist — da wegen ihrer negativen Potentiallage der Endstromanstieg der Grundlösung sehr bald nach Erreichen der vollen Stufenhöhe einsetzt — nur schwierig auszumessen. Dies dürfte mit eine Ursache für die außerordentlich großen und nicht reproduzierbaren Schwankungen der Stufenhöhe sein, die bei pH = 14 besonders deutlich werden. Abgesehen von diesen Schwankungen bleibt die Höhe der Hauptwelle bis pH = 14 von derselben Größenordnung und fällt dann merklich ab. So wie bei der Vorwelle ist auch das Halbstufenpotential der Hauptstufe wesentlich besser reproduzier-

bar; es bleibt bis ungefähr pH = 14 konstant, wobei es im Mittel —1,61 V beträgt, und wird bei weiter ansteigendem pH negativer.

2. *In NaOH—$NaClO_4$-Gemischen als Grundelektrolyt.*

Um das untersuchte Gebiet zu höheren pH-Werten zu erweitern, wurde eine Versuchsreihe bei einer Gesamt-Na^+-Konzentration der Lösung von zirka 8,5 n durchgeführt. Die Grundlösungen wurden hierbei durch Zusammenmischen von 10,7 n NaOH mit einer NaOH-

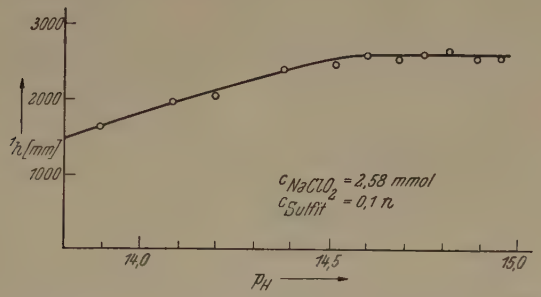


Abb. 3. Stufenhöhe der Vorwelle in Abhängigkeit vom pH bei $c_{Na^+} = 8{,}5$ n. $c_{NaClO_2} = 2{,}58$ mmol; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

haltigen $NaClO_4$-Lösung (8,39 n $NaClO_4$ und 0,94 n NaOH) erhalten. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 3 bzw. den Abb. 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3. Chloritstufen im pH-Bereich 14 bis 15 bei konstanter Na^+-Konzentration.

$c_{NaClO_2} = 2{,}58$ mmol; c_{Na^+} zirka 8,5 n; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

pH	c_{Na^+} (n)	^1h (mm)	$-{}^1E_{1/2}$ (V)	^2h (mm)	$-{}^2E_{1/2}$ (V)	^{1+2}h (mm)
13,89	7,88	1650	1,006*	5400	1,526	7050
14,08	7,93	1940	1,022	4650	1,534	6590
14,20	8,00	2050	1,015	4000	1,530	6050
14,38	8,11	2425	1,021	4250	1,557	6675
14,51	8,22	2500	1,037	3650	1,581	6150
14,60	8,32	2588	1,037	3600	1,610	6188
14,68	8,44	2550	1,040	3425	1,632	5975
14,75	8,55	2600	1,044	3250	1,621	5850
14,81	8,66	2650	1,061*	3650*	1,657*	6300
14,89	8,83	2550	1,078	3350	1,695	5900
14,95	9,00	2550	1,080*	3150*	1,674*	5700

Die mit einem Sternchen versehenen Daten sind Einzelwerte; alle übrigen Daten sind Mittelwerte aus 2 Aufnahmen.

Beim Vergleich der Ergebnisse der Meßreihen in NaCl- bzw. $NaClO_4$-haltigem Medium ist nicht nur die verschiedene Ionenstärke, sondern auch die Tatsache zu berücksichtigen, daß Cl^--Ion als Reduktionsprodukt von Chlorit[1, 2] Reaktionspartner ist und seine Konzentration demnach in die *Nernst*sche Gleichung eingeht. Dasselbe gilt im übrigen auch für

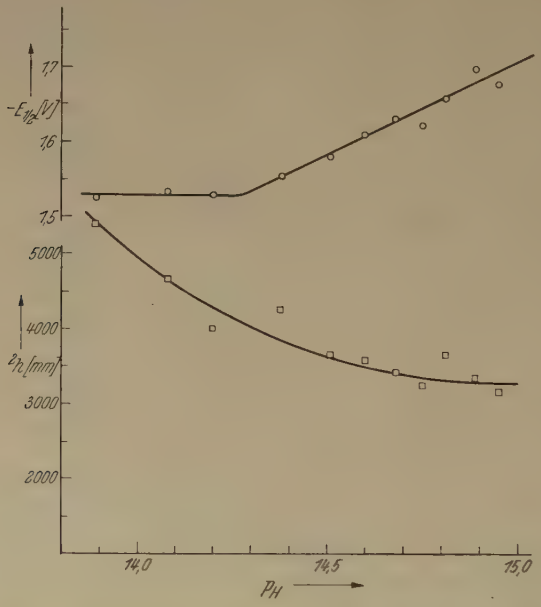


Abb. 4. Stufenhöhe (□) und Halbstufenpotential (○) der Hauptwelle in Abhängigkeit vom pH bei $c_{Na^+} = 8{,}5$ n.

$c_{NaClO_2} = 2{,}58$ mmol; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

die OH^--Konzentration, da OH^--Ionen ebenfalls am Reduktionsgleichgewicht beteiligt sind.

Die Höhe der 1. Welle (Abb. 3) nimmt von Beginn des untersuchten Bereiches, nämlich von pH = 13,9 bis zu pH = 14,5 stetig zu und bleibt bei weiter ansteigendem pH konstant. Die Zunahme der Stufenhöhe im Sprunggebiet ist geringer als in der vorher beschriebenen Versuchsreihe bei $c_{Na^+} = 4$ n in NaCl-haltigem Medium. Auch die Maximalhöhe der Stufe bei pH-Werten > 14,5 ist kleiner als in der vorhergehenden Versuchsreihe. Das Halbwellenpotential von Welle 1 verschiebt sich mit zunehmenden pH-Werten zu negativeren Potentialen, besonders stark ab pH = 14,5.

Die Stufenhöhe der Hauptwelle (Abb. 4) wird im untersuchten Bereich kleiner. Ihr Halbstufenpotential bleibt von pH = 13,9 bis 14,2 konstant,

beträgt etwa —1,53 V und ist somit um 80 mV positiver als in der vorhergehenden Versuchsreihe; ab pH = 14,25 jedoch wird das Halbstufenpotential sehr stark negativer, und zwar mit einer Steigung von 240 mV je pH (Abb. 4). Die Gesamtstufenhöhe nimmt mit steigendem pH nur geringfügig ab.

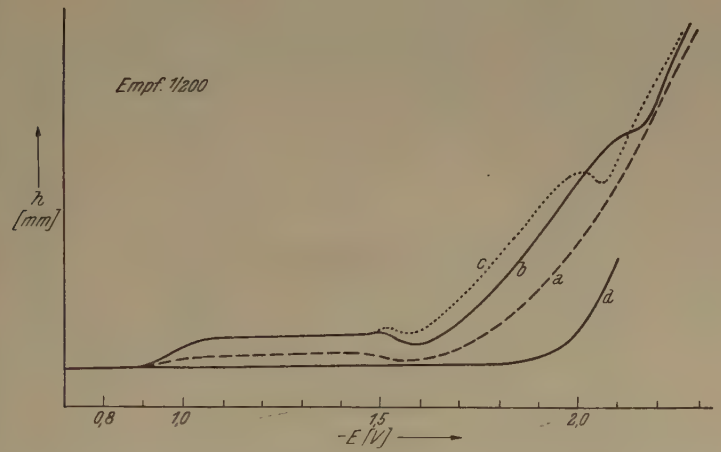


Abb. 5. Einfluß der Leitsalzkonzentration auf die Chloritwellen (c_{NaClO_2} = 2,65 mmol) bei pH = 13,6;

a) c_{Na^+} = 0,51 n; b) c_{Na^+} = 1,34 n; c) c_{Na^+} = 2,18 n;
d) Grundlösung bei c_{Na^+} = 4,1 n.

b) Stufenhöhen und Halbstufenpotentiale in Abhängigkeit von der Kationenkonzentration (0,5 bis 4,3 n Na^+) bei konstantem pH.

Die in a beschriebenen, bei einer Na^+-Konzentration von zirka 4 n beobachteten Strom-Spannungs-Kurven sind von den in früheren Versuchen[1, 2], bei niedrigerer Leitsalzkonzentration erhaltenen Kurven verschieden. Aus diesem Grunde wurde der Einfluß der Konzentration der Grundlösung auf die Reduktion des Chloritions bei pH = 14,3 und pH = 13,6 näher untersucht.

1. Versuchsreihe bei pH = 14,3. Wie die Ergebnisse bei pH = 14,3 (vgl. Tabelle 4) zeigen, konnte oberhalb des Sprunggebietes (vgl. Abb. 2) keine Abhängigkeit der Wellen von der Kationenkonzentration der Lösung beobachtet werden. Die Hauptwelle setzt sich meist aus zwei mehr oder weniger diskreten Einzelstufen zusammen, weshalb die in Tabelle 4 für die gesamte Hauptstufe angegebenen Halbwellenpotentiale nur Richtwerte darstellen.

Tabelle 4. Einfluß der Kationenkonzentration bei pH = 14,32 auf die Chloritwellen.

$c_{NaClO_2} = 2{,}65$ mmol; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

c_{Na^+} (n)	^1h (mm)	$-{}^1E_{1/2}$ (V)	^2h (mm)	$-{}^2E_{1/2}$ (V)
2,13	3300	1,006	6200[10]	1,824[10]
2,13	3080	1,002	5100[10]	1,827[10]
2,55	3700	1,004	7200[11] (3400; 3800)	1,720[11] (1,586; 1,837)
2,97	3500	1,002	6700[10]	1,829[10]
3,80	3400	1,009	5300[11] (2200; 3100)	1,717[11] (1,571; 1,784)
4,23	3500	1,008	7000	1,780

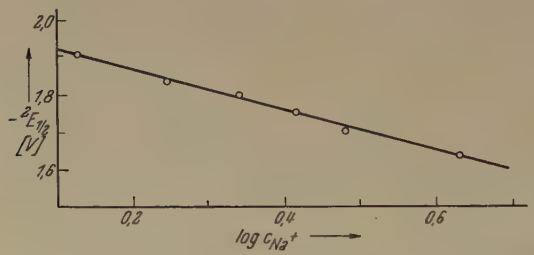


Abb. 6. Halbstufenpotential der Hauptwelle bei pH = 13,61 in Abhängigkeit von der Leitsalzkonzentration (log c_{Na^+}).

2. Versuchsreihe bei pH = 13,6. Eine Versuchsreihe bei pH = 13,61 (vgl. Tabelle 5) brachte folgende Ergebnisse: Der Habitus der Stromspannungskurven bei niedriger Leitsalzkonzentration (0,5 n) ist in Abb. 5 wiedergegeben. Die Stromstärke bleibt nach Erreichen der vollen Stufenhöhe der Vorwelle in einem größeren Potentialbereich bis etwa — 1,5 V konstant, durchläuft bei zirka — 1,55 V ein Minimum, steigt bereits bei — 1,6 V wieder an und geht dann ohne Ausbildung der Hauptwelle in den Endstromanstieg über (vgl. auch Abb. 1, Zitat 2). Die Stufenhöhe von Welle 1, die — wie schon im vorhergehenden Abschnitt erwähnt — sehr schlecht reproduzierbar ist, nimmt offenbar mit wachsender Leitsalzkonzentration zunächst zu, erreicht zwischen $c_{Na^+} = 1{,}3$ und 2,2 n ein Maximum, fällt hierauf bis $c_{Na^+} = 3{,}0$ n ab und bleibt dann konstant. Ihr Halbstufenpotential wird hierbei stetig positiver.

Die Hauptwelle erscheint erst bei höherer Ionenstärke (ab $c_{Na^+} = 1{,}3$ n); ihre Höhe bleibt bei wachsender Leitsalzkonzentration konstant, während

[10] Ansatz zu der bei — 1,5 V liegenden Stufe mit nachfolgendem Minimum.

[11] Deutliche Doppelwelle; die in Klammer angegebenen Werte beziehen sich auf die beiden Einzelwellen.

sich das Halbstufenpotential nach folgender Gleichung zu positiveren Potentialen verschiebt (Abb. 6):

$$E_{1/2}\,(\mathrm{mV}) = K + 540 \log c_{\mathrm{Na}^+} \qquad (K = -1974). \tag{2}$$

Tabelle 5. Einfluß der Kationenkonzentration bei pH = 13,61 auf die Chloritwellen.

$c_{\mathrm{NaClO_2}} = 2{,}65$ mmol; $c_{\mathrm{Sulfit}} = 0{,}1$ n.

c_{Na^+} (n)	^1h (mm)	$-{}^1E_{1/2}$ (V)	^2h (mm)	$-{}^2E_{1/2}$ (V)
0,51	750	0,977	—	—
0,93	1145	0,972	—	—
1,34	1408	0,969	10000*	1,909*
1,76	735*	0,946*	10100*	1,833*
2,18	1450	0,962	8500*	1,799*
2,59	975*	0,952*	8400*	1,752*
3,01	375*	0,946*	8800*	1,700*
4,26	240*	0,945*	8200*	1,635*

Die mit einem Sternchen versehenen Daten sind Einzelwerte; alle übrigen Daten sind Mittelwerte aus 2 bis 3 Aufnahmen.

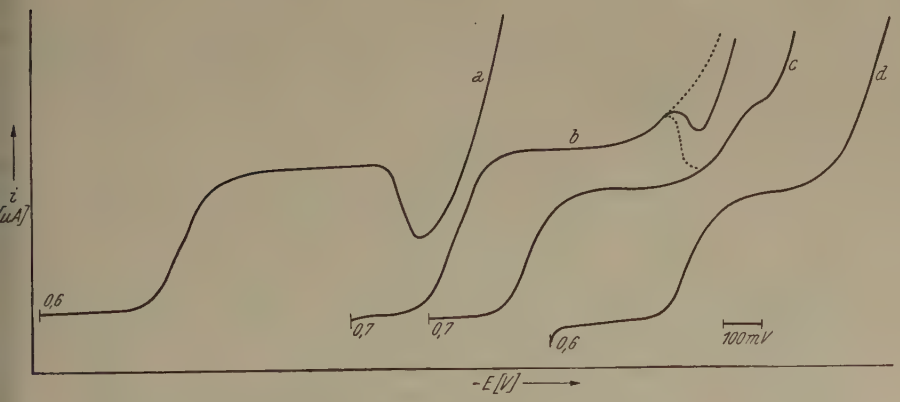


Abb. 7. Einfluß der Leitsalzkonzentration auf Welle 1 und 2 bei pH = 13,6 und $NaClO_2 = 2{,}65$ mmol;

a) $c_{\mathrm{Na}^+} = 0{,}51$ n; b) $c_{\mathrm{Na}^+} = 2{,}18$ n;
c) $c_{\mathrm{Na}^+} = 2{,}59$ n; d) $c_{\mathrm{Na}^+} = 3{,}01$ n.

Auffallende Veränderungen vollziehen sich im Potentialgebiet zwischen — 1,45 und — 1,6 V, wenn man die Konzentration der Grundlösung von $c_{\mathrm{Na}^+} = 2$ n auf 4 n erhöht (vgl. Abb. 7). Die Stromstärke steigt knapp vor dem Minimum erneut an, während das Minimum selbst flacher wird und schließlich ganz verschwindet, wobei sich bei zirka — 1,5 V

eine weitere Welle ausbildet, die bei noch höheren Leitsalzkonzentrationen mit der Hauptwelle zu einer einzigen Stufe verschmilzt. Hier liegen somit ähnliche Verhältnisse vor wie in den in Abschnitt c beschriebenen Versuchsreihen mit wechselnder Chloritkonzentration. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen Kompensationseffekt zwischen dem Minimum und dem Stromanstieg der Hauptwelle (vgl. hierzu die strichlierten Linien in Abb. 7). Im Einklang mit dieser Deutung steht die Beobachtung, daß die Hauptwelle im Gegensatz zu normalen polarographischen Wellen einen unsymmetrischen Verlauf zeigt; das heißt, die Neigung di/dE ist bei Potentialen, die positiver sind als das Halbstufenpotential, geringer als bei Potentialen, die negativer sind als $E_{1/2}$.

c) Stufenhöhen und Halbstufenpotentiale in Abhängigkeit von der Chlorit-Konzentration bei konstantem pH und konstanter Kationenkonzentration.

Schon mehrmals[2, 12] wurde darauf hingewiesen, daß die polarographische Methode zur selektiven qualitativen sowie quantitativen Analyse von Chlorit neben Chlorid, Hypochlorit und Chlorat dienen kann. Durch das Auffinden der Hauptstufe im alkalischen Gebiet wurde es allerdings notwendig, die Abhängigkeit auch dieser Welle von der Chloritkonzentration zu untersuchen sowie das bereits vorliegende Material durch Messungen bei geringerem pH, aber konstanter Na^+-Konzentration zu ergänzen. Insgesamt wurden 2 Versuchsreihen, bei pH = 14,6 und pH = 13,6, ausgeführt.

Tabelle 6. Abhängigkeit der Stufenhöhen und Halbstufenpotentiale von der Chloritkonzentration bei pH = 14,60.

$c_{Na^+} = 4{,}25$ n; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

c_{NaClO_2} (mmol)	^1h (mm)	$-{}^1E_{1/2}$ (V)	^2h (mm)	$-{}^2E_{1/2}$ (V)	^{1+2}h (mm)
9,01	8850	—	20500*	—	29350*
4,704	6350	1,034	7550	1,725	13900
2,547	3950	1,025	6500*	1,745*	10500*
2,352	3800*	1,008*	4850*	1,725*	8650*
1,273	2480*	0,991*	2050*	1,70*	4530*
0,637	1400*	0,987*	1165*	1,71*	2565*
0,318	795*	0,977*	610	1,70	1415*
0,159	430*	0,974*	315	1,710	745*
0,080	270	0,962*	210	1,695	480

Die mit einem Sternchen versehenen Daten sind Einzelwerte; alle übrigen Daten sind Mittelwerte aus 2 Aufnahmen.

[12] *N. Konopik* und *E. Berger*, Österr. Chem.-Ztg. **54**, 151 (1953); Angew. Chem. **65**, 262 (1953).

1. Versuchsreihe bei pH = 14,6. Die Chloritkonzentration variierte von 0,08 bis 10 mmol. Die Ergebnisse sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Trägt man die Stufenhöhe der *Vorwelle* gegen die Chloritkonzentration auf, so erhält man eine nach oben durchgebogene Kurve, die in ihrem Aussehen einer Adsorptionsisotherme ähnelt (vgl. Abb. 8). Diese Welle eignet sich nicht zur analytischen Chloritbestimmung.

Die *Hauptstufe* spaltet im untersuchten Bereich in 2 Wellen auf. Diese Aufspaltung hängt von der Chloritkonzentration ab, in dem Sinne, daß sie bei Konzentrationen $< 0{,}08$ mmol und > 10 mmol verschwindet.

Die *Gesamtstufenhöhe* hingegen (also Vorwelle + Hauptstufe) steigt linear mit der Chloritkonzentration an (Abb. 9). Eine zweite Versuchsreihe mit nur vier Meßpunkten, bei der als Grundlösung eine Lauge etwas anderer Konzentration verwendet wurde, ergab prinzipiell das gleiche Bild. Die Werte für die Gesamtstufenhöhe, die praktisch pH-unabhängig ist, sind ebenfalls in Abb. 9 eingetragen.

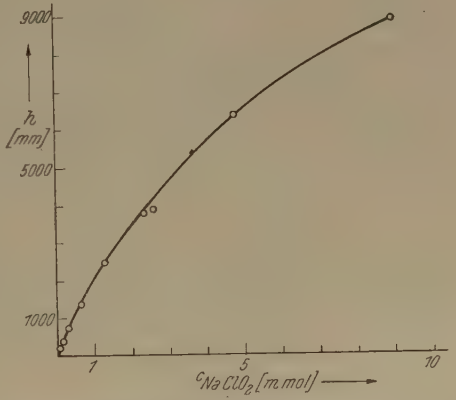


Abb. 8. Abhängigkeit der Stufenhöhe von Welle 1 von der Chloritkonzentration bei pH = 14,6 und $c_{Na^+} \simeq 4{,}2$ n.

Während das Halbstufenpotential der Vorwelle mit steigender Chloritkonzentration deutlich negativer wird, verschiebt sich die Potentiallage (siehe S. 945) der Hauptstufe offenbar nur wenig zu negativeren Potentialen.

2. Versuchsreihe bei pH = 13,6. Sowohl Vorwelle wie Gesamtstufe zeigen das gleiche Verhalten wie bei pH = 14,6 (Tabelle 7), das heißt, nur die Höhe der Gesamtstufe ist eine lineare Funktion der Chloritkonzentration und kann daher zur quantitativen Auswertung dienen. Da die Vorwelle, besonders bei größeren Chloritkonzentrationen, relativ klein ist, kann gegebenenfalls die Hauptwelle allein analytisch verwendet werden.

Auch bei pH = 13,6 wurde eine Aufspaltung der Hauptwelle gefunden, nur tritt diese erst bei wesentlich geringeren Chloritkonzentrationen, nämlich bei 0,32 mmol, auf.

Im Gegensatz zur Versuchsreihe bei pH = 14,6 bleibt das Halbstufenpotential der Vorwelle bei steigender Chloritkonzentration praktisch konstant, während die Potentiallage der Hauptstufe negativer wird.

Tabelle 7. Abhängigkeit der Stufenhöhen und Halbstufenpotentiale von der Chloritkonzentration bei pH = 13,60.

$c_{Na^+} = 4{,}25$ n; $c_{Sulfit} = 0{,}1$ n.

c_{NaClO_2} (mmol)	^1h (mm)	$-{}^1E_{1/2}$ (V)	^2h (mm)	$-{}^2E_{1/2}$ (V)	^{1+2}h (mm)
4,704	1300*	—	15500*	1,626*	16800*
2,547	750	0,944*	8800*	1,606*	9370*
2,352	—	—	8000*	1,602*	—
1,273	430*	0,938*	5000*	1,588*	5430*
0,637	280	0,940	2550*	1,582*	2830*
0,318	180*	0,945	1230*	1,579*	1410*
0,159	145	0,950	680*	1,60*	825*
0,080	125	0,950	445	1,520	570

Die mit einem Sternchen versehenen Daten sind Einzelwerte, alle übrigen Daten sind Mittelwerte aus 2 Aufnahmen.

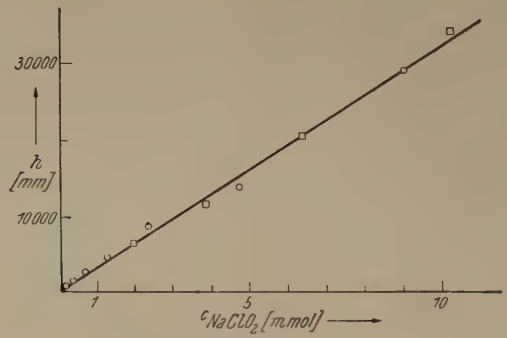


Abb. 9. Abhängigkeit der Gesamtstufenhöhe von der Chloritkonzentration bei pH = 14,6 und $c_{Na^+} \simeq 4{,}2$ n;

○ 1. Versuchsreihe, □ 2. Versuchsreihe.

Zusammenfassung.

Bei der bisher beschriebenen Chloritwelle handelt es sich nur um eine *Vorwelle*, der — sofern die Leitsalzkonzentration genügend hoch ist — bei etwa — 1,6 V die eigentliche *Hauptstufe* folgt.

Die Chloritwellen wurden bei einer Kationenkonzentration von $c_{Na^+} \simeq 4$ n im Bereich von *pH = 11 bis 14,5* und bei $c_{Na^+} \simeq 8{,}5$ n im Bereich von *pH = 14 bis 15* untersucht. Die Hauptwelle (Stufenhöhe und $E_{1/2}$) ist zwischen pH = 11 und 14 praktisch unabhängig von der OH^--Konzentration. Oberhalb pH = 14 nimmt die Stufenhöhe ab und das Halbstufenpotential wird negativer.

Die Stufenhöhe der Vorwelle wird mit zunehmendem pH zunächst nur wenig größer, um dann bei pH = 14 sprunghaft anzusteigen. Das

Diagramm Stufenhöhe/pH ergibt eine Kurve ähnlich der Konzentrationskurve zweier miteinander im Gleichgewicht stehender Komplexe.

Das Halbstufenpotential der Vorwelle wird im gesamten untersuchten pH-Bereich negativer, wobei es sich im Gebiet von pH = 11 bis 13 um 115 mV je pH ändert.

Ferner wurde der Einfluß der *Leitsalzkonzentration* bei pH = 14,3 und pH = 13,6 geprüft. Die Stufenhöhe der Hauptwelle ist praktisch unabhängig von der Leitsalzkonzentration, während sich ihre Potentiallage mit zunehmender Kationenkonzentration stark zu positiven Werten verschiebt. Aus diesem Grunde tritt die Welle erst bei hinreichender Kationenkonzentration (ab zirka $c_{Na^+} \simeq 1{,}3$ n) auf. Die Abhängigkeit der Vorwelle von der Leitsalzkonzentration sollte noch näher untersucht werden.

Schließlich wurde die Abhängigkeit der einzelnen Wellen von der *Chloritkonzentration* bei pH = 13,6 und 14,6 studiert, wobei gefunden wurde, daß die Gesamtstufenhöhe für die *quantitative Chloritbestimmung* auch im alkalischen Medium geeignet ist.

Die vorliegende Arbeit wurde durch die European Research Associates, S. A., Brüssel, 95, rue Gatti de Gamond, weitgehend gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Frl. *Lucia Jaciw* sind wir für die sorgfältige Aufnahme der Polarogramme sehr zu Dank verpflichtet.

Über das wechselvolle Bild der Kinetik bei Umsetzung von Permanganat mit überschüssigem Wasserstoffsuperoxyd.

Von

E. Abel*.

(Eingelangt am 25. Oktober 1955.)

Es wird der Versuch unternommen, die eigenartigen und unreproduzierbaren Verhältnisse bei der Permanganat-Wasserstoffsuperoxyd-Reaktion, sofern Wasserstoffsuperoxyd im Überschuß zugegen ist, nicht, wie dies bisher angenommen wurde, einer unter solchen Umständen vermuteten Eigenart dieser Umsetzung zuzuschreiben, sondern dem zwischenzeitlichen Auftreten einer schnell wieder verschwindenden Heterogenität; letztere wird auf intermediäre Hydrolyse des Mn^{4+}-Ions unter Bildung von $Mn(OH)_4(MnO_2)$ zurückgeführt. Die Folgerungen aus dieser Annahme werden diskutiert; der merkwürdige Einfluß der Rührung und ihrer Geschwindigkeit wird gedeutet.

Das dem Analytiker so überaus vertraute Bild der Reaktion von Permanganat mit Wasserstoffsuperoxyd verändert sich vollends, sofern nicht, wie bei Titration von Permanganat in Annäherung an dessen Entfärbung, der überschüssige Partner Permanganat ist, sondern Wasserstoffsuperoxyd. Unter dieser Bedingung wurde die Kinetik der genannten Umsetzung von mehreren Seiten[1] untersucht, aber derart verwickelt und unreproduzierbar ergaben sich die Befunde, daß noch die zeitlich letzte Publikation[2] über diesen Gegenstand mit dem Bekenntnis schließt, daß es sich als unmöglich erwies, „irgend einen detaillierten Mechanismus für diese sehr komplizierte Reaktion anzugeben". Solch

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] *Wl. Limanowski*, Roczniki Chem. **12**, 519, 638 (1932). — *E. H. Riesenfeld*, Z. anorg. Chem. **218**, 257 (1934). — *E. H. Riesenfeld* und *T. L. Chang*, ebenda **230**, 239 (1937). — *K. C. Bailey* und *G. T. Taylor*, J. Chem. Soc. London **1937**, 994. — *K. C. Bailey*, The Retardation of Chemical Reactions, S. 361ff. London: Edward Arnold & Co. 1937.

[2] *K. C. Bailey* und *G. T. Taylor*, l. c.

detaillierter Mechanismus soll und kann auch in vorliegender Notiz nicht entwickelt werden, nicht nur aus dem Grunde, weil die bisherigen Beobachtungen hierzu bei weitem nicht hinreichend sind, sondern insbesondere deshalb, weil eine Systemlage hier zu vermuten ist, die in sich *so viel des Zufälligen* birgt, daß die zu deren Untersuchung bisnun angewandten Methoden versagen. Die erstaunlichen Merkwürdigkeiten, die die Kinetik der Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und Permanganat aufweist, sofern die erstgenannte Komponente im Überschuß zugegen ist, sind offenbar *nicht*, wie dies bisher angenommen wurde, *der Kinetik der H_2O_2-MnO_4^--Umsetzung*[3] zuzuschreiben, die in ihrer Gestaltung durch Überschuß an H_2O_2 kaum berührt sein dürfte, *sondern einer Reihe sich je nach den Versuchsbedingungen ungleich durchkreuzenden Reaktionslinien*. Es wird im folgenden versucht, diese Reaktionslinien aufzuzeigen und die Ursache darzulegen, worauf die bei den geläufigen Bestimmungsmethoden unvermeidliche *Undefiniertheit* der Konzentrationen in den Kreuzungspunkten dieser Reaktionsfäden und hiermit des gesamten Reaktionsverlaufes zurückzuführen ist.

Trotz des eben erwähnten Mangels an Reproduzierbarkeit, die von allen Autoren ausdrücklich vermerkt wird[4], lassen sich die Hauptzüge im Verhalten des in Rede stehenden Systems recht gesichert wiedergeben[5]:

Einerseits: Ausgehend von geringer (aber stets überschüssiger) *Wasserstoffsuperoxyd*-Konzentration — bei unverändertem Permanganat- und Säure- (Schwefelsäure-) Gehalt — steigt die Reaktionsgeschwindigkeit zunächst an, durchläuft ein *Maximum*, fällt bei weiterer Zunahme an (H_2O_2) steil ab, passiert ein *Minimum* und steigt wieder an.

Anderseits: Ausgehend von geringer *Schwefelsäure*-Konzentration — bei unvermindertem $KMnO_4$- und H_2O_2-Gehalt — steigt bei Steigerung des Säuregehaltes die Geschwindigkeit zunächst an, erreicht ein scharfes *Maximum*, fällt sodann zu einem *Minimum* ab, um dann weiterhin

[3] Siehe *E. Abel*, Mh. Chem. **80**, 455 (1949); die „Seltsamkeiten" bei Entfärbung von Permanganat durch überschüssiges Wasserstoffsuperoxyd sind daselbst vorübergehend erwähnt, doch scheint deren Deutung erst mit vorliegender Notiz gegeben zu sein.

[4] Siehe Anm. 17.

[5] *Wl. Limanowski* und *K. C. Bailey* verfolgten die Reaktionsgeschwindigkeit (v) kolorimetrisch, *E. H. Riesenfeld* maß sie an Hand der Zeitdauer, innerhalb welcher Permanganat durch überschüssiges Wasserstoffsuperoxyd entfärbt wird. *Bailey* und *Taylor* registrieren v unter etwas willkürlicher Annahme als „Anfangsgeschwindigkeit". In ihrem wesentlichen Gange stimmen die verschiedenartigen Beobachtungen trotz verschiedenartiger experimenteller Maßnahmen — *Bailey* verfolgte den Reaktionsverlauf photoelektrisch — hinreichend überein; *Riesenfelds* Ergebnisse scheinen mir die durchsichtigeren zu sein. Der Art jedoch, in welcher die genannten Forscher ihre Ergebnisse diskutieren, kann wohl kaum zugestimmt werden.

wieder anzusteigen; dieser Anstieg wird schließlich relativ zu dem der Säurekonzentration recht flach.

Was die Abhängigkeit von (MnO_4^-) betrifft, so scheint die Reaktionsgeschwindigkeit unter allen Verhältnissen mit (MnO_4^-) symbat zu verlaufen.

Dieses wechselvolle Bild läßt sich innerhalb eines gewissen Bereiches auch dahin kennzeichnen, daß zunehmender Säuregehalt auf dem mit (H_2O_2) ansteigenden Geschwindigkeitsaste beschleunigend, auf dem absteigenden Aste verzögernd wirkt.

Der Schlüssel zum Verstehen dieses vielleicht einzigartigen Geschwindigkeitsverlaufes scheint mir in Angaben gefunden werden zu können, die *Bailey* und *Taylor* hinsichtlich des *Einflusses der Rührung* auf die Reaktionsgeschwindigkeit registrieren, ohne aber dieser merkwürdigen Beobachtung entscheidendes Gewicht beizulegen.

In einem allseits homogenen und homogen verbleibenden System muß Rührung doch wohl ohne Einfluß sein, kann keinesfalls so außerordentliche Veränderungen hervorrufen, wie dies hier der Fall ist, und zwar in umgekehrter Richtung als von vornherein zu vermuten wäre: *beschleunigte Rührung verzögert* (siehe Tabelle 1)[7]; Erhöhung der Rührgeschwindigkeit auf das Vierfache setzt z. B. die Reaktionsgeschwindigkeit auf den zehnten Teil herab.

Tabelle 1[6].
($KMnO_4$) = $5{,}0 \cdot 10^{-4}$;
(H_2SO_4) = 0,025.

(H_2O_2) = 0,044		(H_2O_2) = 0,062	
φ	$\bar{v} \cdot 10^5$ (sec^{-1})	φ	$\bar{v} \cdot 10^5$ (sec^{-1})
50	3,46	86	1,50
78	3,57	109	1,50
102	3,68	133	1,50
143	3,18	158	1,23
194	2,13	193	0,31
222	2,33	214	0,21
361	1,05	353	0,13
458	0,82		

Somit wird man zu dem Schlusse geführt, daß in dem in Rede stehenden System irgendwie — „unsichtbar" und vorübergehend — *Heterogenität*[8] auftritt, zunächst Keimbildung, die mit wachsender Rührgeschwindigkeit vermehrt und beschleunigt wird, ein Vorgang, wie ein solcher bei Niederschlags- und Kristallbildung wohlbekannt ist[9]: Bildung einer heterogenen Zwischenverbindung, die der Anhäufung

[6] Die Konzentrationen sind in g-Äquivalenten pro Liter angegeben; φ ist die Tourenzahl (pro Minute) der Rührung; $\bar{v}$ ist die mittlere Reaktionsgeschwindigkeit pro Sekunde innerhalb der Reaktionsdauer bis zur Entfärbung der Permanganatlösung (*K. C. Bailey* und *G. T. Taylor*, l. c., Tabelle 1, S. 996).

[7] Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der H_2O_2-Konzentration bei konstant gehaltener Tourenzahl (φ = 400) zeigt Tabelle 2; man

offenbar dadurch entgeht, daß sie einerseits zu jeweils veränderlichem Ausmaße auf dem Wege einer Parallelreaktion umgehbar ist, und anderseits, in mannigfacher Weise beschleunigt oder verzögert, zu homogen gelöster Zwischenverbindung weiterzureagieren vermag.

Es ist nicht schwer, in unserem System nach einer solcherart sich verhaltenden Zwischenverbindung zu suchen: *MnO_2 bzw. $Mn(OH)_4$*, entstammend „heterogener" *Hydrolyse*:

$$Mn^{4+} + 4\,(2)\,H_2O \rightarrow Mn(OH)_4\,(MnO_2) + 4\,H^+, \qquad (a)$$

begleitet oder gefolgt von den Reduktionen $Mn^{4+} \rightarrow Mn^{3+}$, Mn^{3+} [10] $\rightarrow$ $\rightarrow Mn^{2+}$, in bruttogemäßer Anschreibung von

$$Mn^{4+} + H_2O_2 \rightarrow Mn^{2+} + 2\,H^+ + O_2, \qquad (b)$$

wobei ersichtlicherweise Konstanz des Löslichkeitsproduktes von $Mn(OH)_4$ um so mehr (b) gegenüber (a) hervortreten läßt, je größer $[H^+]$ ist. Mn^{4+} selbst ist Reduktionsprodukt von MnO_4^- teils auf direktem, das heißt, über Mn^{6+} und Mn^{5+} führenden Wege:

$$MnO_4^- + H_2O_2 \rightarrow Mn^{4+}\,[11], \qquad (c)$$

---

erkennt, daß bei wachsendem Überschuß an H_2O_2 gegenüber MnO_4^- ein Maximum der Entfärbungsgeschwindigkeit durchschritten wird.

Tabelle 2[6].
$(KMnO_4) = 5{,}0 \cdot 10^{-4}$;
$(H_2SO_4) = 0{,}025$;
$\varphi = 400$.

(H_2O_2)	$\bar{v} \cdot 10^5$ (sec^{-1})
0,0005	2,0
0,00075	3,3
0,00125	4,1
0,0312	2,4
0,044	0,95
0,062	0,12

[8] *K. C. Bailey* und *G. T. Taylor* sprechen an einer Stelle von einer "streakiness often visible during the decoloration of an unstirred solution".

[9] Siehe z. B. *M. Volmer* und *A. Weber*, Z. physik. Chem. **119**, 277 (1926).

[10] Der Vorgang $Mn^{3+} \rightarrow Mn^{2+}$ ist in seinem zeitlichen Ablaufe bekanntlich in hohem Grade abhängig von der Neigung des Mn^{3+}-Ions zu Komplexbildung; diese sei, da sekundärer Natur, an dieser Stelle nicht näher diskutiert. — Der Vollständigkeit halber sei auch der gleichfalls Mn^{4+} verbrauchende Vorgang $Mn^{4+} + Mn^{2+} \rightarrow Mn^{3+}$ genannt; er fügt sich dem dargelegten Reaktionsbild durchaus ein.

[11] Die weiteren Reaktionen seien verkürzt angeführt.

teils im Wege der Reaktionenfolge

$$\left.\begin{aligned} &MnO_4^- + Mn^{4+} \rightarrow Mn^{>4+,<7+} \\ &Mn^{>4+,<7+} + H_2O_2 \rightarrow Mn^{4+}\ ^{12,13}, \end{aligned}\right\} \quad (d)$$

teils gebildet im Wege der über Mn^{2+} führenden Oxydation

$$MnO_4^- + Mn^{2+} \rightarrow Mn^{4+}. \quad (e)^{14}$$

Was die gegenseitige *Lage der bezüglichen Reaktionsgeschwindigkeiten* betrifft, so geben vielfache Erfahrungen, insbesondere auch jene bei Titration von MnO_4^- mit H_2O_2, dahin Aufschluß, daß, soweit *Permanganat* die überschüssige Komponente ist, (d) schneller verläuft als (c) („Manganion"-Katalyse[15] des Titrationsvorganges), dessen erster an sich wohl schneller, aber unter diesen Verhältnissen *vergleichsweise* langsamer Schritt die Umsetzung

$$MnO_4^- + HO_2^- \rightarrow MnO_4^{2-} + HO_2\ ^3$$

ist. Kehrt sich nun aber das Gehaltsverhältnis soweit um, daß *Wasserstoffsuperoxyd* zu überschüssiger, und zwar, wie bei den in Rede stehenden Versuchen, zu ganz außerordentlich überschüssiger Komponente wird, so mag sich auch das genannte Geschwindigkeitsverhältnis umkehren, so daß nun (d) gegenüber (c) zurücktritt, es im Extremfall gar nicht zu „Manganion"-Katalyse kommt, sondern die gesamte MnO_4^--Reduktion über die „langsame" Umsetzung (c) erfolgt. Dann aber ist der vergleichsweise ebenfalls langsamen *Hydrolyse* (a) Zeit gegeben, sich zu entwickeln, (b) ganz oder teilweise — und diesfalls unter Zufluß seitens (e) — verdrängend; es entsteht in $Mn(OH)_4$ (MnO_2) eine *heterogene* Phase[16], die in ihrer — gewiß naheliegenden — Reaktionsträgheit (d) zugunsten von (c) noch weiter verdrängt, und so durch Anreicherung von Mn^{4+} der Hydrolyse — vorübergehend — Vorschub leistet, nämlich so lange, bis die Mn^{4+}-Konzentration groß genug geworden ist, um (b) und (d) auf Kosten der Hydrolyse zu fördern. Es ist ein eigenartiges Reaktionenspiel, das sich dank mannigfacher zeitabhängiger Faktoren hier entwickelt: brutto-

[12] Z. B.

$$\begin{aligned} &2\,Mn^{7+} + Mn^{4+} \rightarrow 3\,Mn^{6+} \\ &3\,(Mn^{6+} + H_2O_2 \rightarrow Mn^{4+} + 2\,H^+ + O_2) \\ \hline &2\,Mn^{7+} + 3\,H_2O_2 \rightarrow 2\,Mn^{4+} + 6\,H^+ + 3\,O_2. \end{aligned}$$

[13] „Unendlich schnell" verlaufend.

[14] Bezüglich der Details der Mechanismen der angeführten Reaktionen siehe die in Anm. 3 zitierte Publikation.

[15] Dieser Darstellung zufolge wäre die Manganionkatalyse der MnO_4^--H_2O_2-Reaktion nicht eigentlich als Mn^{2+}-Ion-Katalyse zu bezeichnen, sondern als Mn^{4+}-Ion-Katalyse.

[16] Katalytische Zersetzung von H_2O_2 an MnO_2 kann hier außer Betracht bleiben.

gemäß hemmt, *blockiert die heterogene Phase* während der Zeitdauer ihres Bestehens die beschleunigende Mitwirkung von Manganionen an der Entfärbung von Permanganat durch überschüssiges Wasserstoffsuperoxyd. Alle Faktoren, die diese Hemmung begünstigen, also (vorübergehende) Hydrolyse beschleunigen und Auflösung des Hydrolyseproduktes verzögern, bewirken Verlangsamung des Prozesses; Rührung, im speziellen, vermehrt, wie oben auseinandergesetzt, die Keimbildung, fördert daher Ausfällung, wirkt also einer schnellen Permanganatreaktion (Entfärbung) entgegen, ersichtlich in wenig reproduzierbarer Weise[17].

Dies ungefähr dürften in großen Zügen die Reaktionsfäden sein, die sich zu dem wechselvollen Bild der Entfärbung von Permanganat durch überschüssiges Wasserstoffsuperoxyd verflechten, sich in fallweise wechselnden, nicht voraussehbaren Konzentrationen durchkreuzend. Im einzelnen führen die obigen Ausführungen dahin, daß sowohl Wasserstoffsuperoxyd als Säure bei Veränderung ihrer Gehalte jeweils zu *gegenteiligen* Effekten Anlaß geben können: Steigerung von (H_2O_2) — unter sonst gleichbleibenden Bedingungen — begünstigt zunächst (b) und in Verfolg des Anstieges von $[Mn^{4+}]$ auch (a), (c) und (d), hat also sowohl beschleunigende als verzögernde Wirkung, Steigerung von $[H^+]$ verzögert in Verfolg der Herabsetzung von $[HO_2^-]$ (b), (c) und (d), vermindert aber das Ausmaß der Hydrolyse (a) und kann daher gleichfalls sowohl verzögernd als beschleunigend wirken; ist der Säuregehalt so groß, daß es zu Mn^{4+}-Hydrolyse überhaupt kaum zu kommen vermag, so bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit mit wachsendem $[H^+]$ nahezu konstant, wie dies tatsächlich beobachtet wurde[18]. Und man erkennt leicht, daß bei *gleichzeitiger* Veränderung der Gehalte von (H_2O_2) und $[H^+]$ ein Verlauf resultieren kann von kaum voraussehbarer Komplikation und daher weder von berechenbarer, noch von reproduzierbarer Geschwindigkeit.

[17] Die genannten Autoren sehen den Mangel an Reproduzierbarkeit dadurch bedingt, daß Permanganat von vorneherein eine kleine, wechselnde und unbestimmbare Konzentration an Mn^{2+} enthält, stammend von Reduktion durch Staub u. dgl.

[18] *K. C. Bailey* und *G. T. Taylor*, l. c., S. 997, Fig. 3.

Löslichkeitsprobleme der Basensalze der Penicilline. II.

Von

Richard Brunner und **Hans Margreiter.**

Aus den Forschungslaboratorien der Biochemie Ges. m. b. H., Kundl.

(Eingelangt am 29. Juli 1955.)

Unter Zuhilfenahme von in einem I. theoretischen Teil entwickelten Formeln[1] wird die Löslichkeit von einer Reihe schwer wasserlöslicher Basensalze von Penicillinen berechnet. Den errechneten Löslichkeitszahlen werden die experimentell bestimmten gegenübergestellt. Diese Ergebnisse dienen zur Diskussion über Mißerfolge bzw. Erfolge bei der oralen Penicillintherapie mit PenicillinG- bzw. PenicillinV-Salzen.

Einleitung.

In einem I. theoretischen Teil[1] wurde eine Reihe von Formeln entwickelt, die es gestatten, bei verschiedenen pH-Werten, bei Kenntnis der reinen Wasserlöslichkeit bei einer bestimmten Temperatur und der für diese Temperatur geltenden Säure- und Basendissoziationskonstanten, die Löslichkeit von schwer wasserlöslichen 1-1- und 2-1-wertigen Salzen zu berechnen. Es sind so die Löslichkeiten in den pH-Gebieten, in denen nur das Salz und in den Gebieten, wo neben dem Salz auch noch freie Säure oder Base als Bodenkörper vorliegt, der Berechnung zugänglich, sofern auch die Wasserlöslichkeit der Säure oder Base bekannt ist. Die pH-Werte, die das Gebiet mit einem Bodenkörper (Salz) von dem mit zwei (Salz + Säure oder Base) abtrennen, können ebenfalls errechnet werden. Es wurde weiter bewiesen, daß bei Salzen, die zur Hydrolyse neigen, die Löslichkeit in reinem Wasser etwas höher als die Minimallöslichkeit ist, deren pH-Wert ebenfalls berechnet werden kann.

In der Einleitung zu diesem I. theoretischen Teil wurde bereits auf die Verwendung schwer wasserlöslicher Basensalze des Penicillins G in der Injektions- und Oraltherapie hingewiesen, wobei auch die Vorgänge,

[1] Mh. Chem. **86**, 767 (1955).

die hier von Bedeutung sind, erwähnt wurden. Von diesen Salzen hat vor allem das Novocain-Penicillin G (Procain-Penicillin G), das N-Benzyl-β-phenyläthylamin-Penicillin G und das Dibenzyläthylendiamin-Penicillin G (DBED-Penicillin G) größere Bedeutung erlangt. In der letzten Zeit wurde vor allem für die Oraltherapie an Stelle der Salze des säureempfindlichen und daher weniger geeigneten Penicillin G das säurestabile Penicillin V (Phenoxymethyl-Penicillin) und Penicillin P (Kresoxymethyl-Penicillin) entwickelt. So wird das Penicillin V sowohl in Form seiner kristallisierten Säure als auch als schwer wasserlösliches DBED-Salz zur oralen Medikation verwendet. Es ist klar, daß die Löslichkeiten all dieser in der Therapie verwendeten Basenpenicilline bei den verschiedensten pH-Werten, wie sie in den physiologischen Milieus (Magen, Darm, Gewebe) herrschen, neben anderen chemischen Vorgängen von ausschlaggebender Bedeutung für den Therapieerfolg sind.

Es erschien daher wichtig, die Löslichkeitsverhältnisse dieser Salze in verschiedenen pH-Gebieten zu studieren, wozu die oben erwähnten Formeln benützt wurden.

Anderseits wurde von diesen Salzen auch die Löslichkeit direkt experimentell bestimmt.

Experimenteller Teil.

A. Methodik.

Zur Bestimmung der Basendissoziationskonstanten wurde die Methode der Halbneutralisation angewandt, das heißt, es wurde in entsprechend verdünnter Lösung auf 1 Mol Basenhydrochlorid $^1/_2$ Mol NaOH zugegeben und das pH, welches zahlenmäßig nach Formel (16) dem pK_{SB} gleich ist, bestimmt. Die Konzentration c der Salzlösung muß so gewählt werden, daß bei Halbneutralisation noch kein Ausfallen der freien Base erfolgt und daß die Konzentration von $[OH^-]$ als subtraktives Glied gegenüber $c/2$ zu vernachlässigen ist. Bei der DBED-Base wurde so die 1. Dissoziationskonstante K_{SB_1} und bei Zugabe von 1,5 Mol NaOH auf 1 Mol Basenhydrochlorid die 2. Konstante K_{SB_2} ermittelt. In allen Fällen wurden die Konstanten bei 24° C und 37° C bestimmt. Durch Bestimmung des pH in der reinen Basenhydrochloridlösung können nach Formel (13b) ebenfalls die K_{SB}-Werte ermittelt werden, welche aber, wie erwähnt, nicht sehr genau sind.

Die Ausführung gestaltete sich im einzelnen wie folgt:

a) *Procainbase:* 0,6819 g Procain-Hydrochlorid wurden in 100 ml CO_2-freiem Wasser gelöst (0,025 n) und das pH dieser Lösung bestimmt. Zu 20 ml dieser Lösung werden 2,5 ml 0,1 n NaOH zugesetzt und das pH dieser halbneutralisierten Lösung bestimmt.

b) *N-Benzyl-β-phenyläthylamin:* 0,0495 g Basenhydrochlorid werden in 100 ml CO_2-freiem Wasser gelöst (0,002 n) und das pH dieser Lösung bestimmt. 100 ml dieser Lösung werden mit 1 ml 0,1 n NaOH versetzt und das pH der Lösung bestimmt.

c) *Dibenzyläthylendiamin (DBED):* 0,6265 g DBED · 2 HCl werden in 100 ml CO_2-freiem Wasser gelöst (0,02 m) und das pH der Lösung bestimmt. 20 ml dieser Lösung werden mit 2 ml 0,1 n NaOH (1. Stufe) bzw. 6 ml 0,1 n NaOH (2. Stufe) versetzt und die pH-Werte bestimmt.

Zur Bestimmung der Löslichkeit der Procain- bzw. Benzyl-β-phenyläthylaminbase wird dieselbe in CO_2-freiem Wasser von 24° C suspendiert und bei dieser Temperatur 3 Stdn. geschüttelt. Nach der Filtration wird zunächst das pH bestimmt. Dann werden 20 ml dieser Lösung mit 0,1 n HCl bis zur Erreichung eines pH-Wertes von 5,80 bzw. 5,40 (pH-Werte der entsprechenden Hydrochloride gleicher Konzentration) versetzt und aus dem HCl-Verbrauch die Löslichkeit der Base errechnet.

Bei der Procainbase wurden überdies 5 ml der gesättigten und filtrierten Basenlösung im Vak. verdunstet, der Rückstand gewogen und so die Löslichkeit des Basendihydrats bestimmt. Es wurde hiermit praktische Übereinstimmung mit der Titriermethode gefunden.

Bei der DBED-Base wird von frisch destillierter Base ausgegangen: nach 1 Std. Schütteldauer der wäßr. Basensuspension wird klar filtriert und durch Titration mit 0,1 n HCl (Endpunkt pH $\doteq$ 6,0 = pH-Wert des Basendihydrochlorids gleicher Konzentration) die Löslichkeit bestimmt.

Die Löslichkeitsbestimmung der Basensalze der Penicilline (G, V und P) wurde bei allen Salzen in gleicher Weise ausgeführt: In einem 50-ml-Kölbchen wird eine genaue Einwaage des Basensalzes, von dem vorher der Wassergehalt nach *Karl Fischer* bestimmt wurde, gemacht und in 20 ccm einer dem gewünschten pH entsprechenden, verd. HCl bzw. NaOH suspendiert. Die Suspension wird 1 Std. bei 24° C bzw. 37° C geschüttelt und der verbleibende Rückstand quantitativ in einen gewogenen Glassintertiegel überführt. Im Filtrat wird das pH genauest bestimmt. Der am Tiegel gesammelte Rückstand wird im Vak. getrocknet, bis Gewichtskonstanz erreicht ist. Da die Trocknung hier in gleicher Weise vorgenommen wird, wie sie beim Basensalz nach der Herstellung (Fällung aus wäßr. Milieu) und vor dem Versuchsansatz erfolgte, waren die Wassergehalte des Rückstandes praktisch die gleichen wie die der Einsatzsalze; fallweise vorgenommene Wasserbestimmungen bewiesen diese Annahme. In analoger Weise wurde auch die Löslichkeit in reinem Wasser bestimmt. Da diese Löslichkeit bisweilen sehr klein ist und alle anderen Löslichkeitsbestimmungen auf diese Löslichkeitswerte Lm_W bezogen wurden, mußten diese Bestimmungen in mehrfacher Wiederholung durchgeführt werden, um eine gute Durchschnittszahl zu erhalten. Nach Subtraktion des Filterrückstandes von der Einwaage erhält man so die Löslichkeit des Basensalzes in 20 ml.

Zur Kontrolle wurden auch — besonders bei der reinen, wäßr. Lösung — von aliquoten Teilen des Filtrats Trockenrückstandsbestimmungen nach Verdunsten im Vak. durchgeführt. Selbstverständlich müssen hier in den alkalisch oder sauren Lösungen die zugesetzten Mengen NaOH oder HCl berücksichtigt werden. Es zeigte sich hier innerhalb der Fehlergrenzen Übereinstimmung mit der zuerst angegebenen Methode. Da unterhalb bzw. oberhalb der Grenz-pH-Werte neben dem Salz auch noch freie Penicillinsäure bzw. freie Base im Tiegelrückstand enthalten sind, mußten diese Substanzen vor der Trocknung zur Gewichtskonstanz herausgelöst werden: Bei den tiefen pH-Werten wurde der Tiegelrückstand mit 5 ml kaltem Phosphatpuffer von pH 7,2 behandelt und dann noch der Puffer wieder mit 5 ml kaltem Wasser herausgewaschen. Da hier die Löslichkeitswerte gegenüber denen in reinem Wasser meist sehr groß sind, spielt die geringe Menge des so herausgewaschenen Basenpenicillins keine Rolle. Überdies muß hier besonders bei den Salzen des Penicillin G damit gerechnet werden, daß schon wegen der langsamen Penicillinzersetzung bei tiefen pH-Werten keine exakten Zahlen zu erhalten sind. Bei den hohen pH-Werten wurde

die Base mit Äther (Waschung mit 10 ml Äther) herausgelöst. Wegen der Unlöslichkeit der Salze im Äther war ein Herauslösen derselben nicht zu befürchten, was auch durch Vorversuche bestätigt wurde. Wenn auch vor der Puffer- bzw. Ätherwaschung eine Trocknung bis zur Gewichtskonstanz vorgenommen wurde, konnte aus der Wägung nach der Waschung die Menge der ausgefällten Säure bzw. Base ermittelt werden. Wurden diese Waschungen in Bereichen zwischen den beiden Grenz-pH-Werten vorgenommen, so ergaben sich praktisch keine Gewichtsabnahmen; auf diese Weise konnte auch die ungefähre Richtigkeit der ermittelten Grenz-pH-Werte überprüft werden.

B. Experimentelle Ergebnisse.

Es wurden nun an einer Reihe von Basensalzen von Penicillinen die Löslichkeiten in verschiedenen pH-Bereichen bei 24° und teilweise auch bei 37° bestimmt und die so erhaltenen Werte mit den nach den oben erhaltenen Formeln berechneten verglichen.

Als Penicilline wurden hierbei das Penicillin G, das Penicillin V und ein neues Penicillin, das wir Penicillin P nennen wollen, verwendet. Sie unterscheiden sich bekanntlich nur durch die Seitenkette im Molekül $C_8H_{10}O_3$ NS—NHCOR, wobei beim Penicillin G R = —$CH_2C_6H_5$ (Phenylacetyl-), beim Penicillin V R = —CH_2—O—C_6H_5 (Phenoxymethyl-) und beim Penicillin P R = —CH_2-O—$C_6H_4CH_3$ (p-Kresoxymethyl-) ist. Alle Penicilline stellen bekanntlich einbasische Monocarbonsäuren dar (siehe hierzu[2]). Die verwendeten Basen waren der Diäthylaminoäthanolester der p-Aminobenzoesäure (Novocain = Procain), das N-Benzyl-β-phenyläthylamin und das symmetrische Dibenzyläthylendiamin (DBED).

Da die Lösungen der schwer wasserlöslichen Basenpenicilline, Basen und Penicillinsäuren meist sehr verdünnt sind, können auch die Aktivitätskoeffizienten als nicht sehr von 1 verschieden angenommen werden, so daß es sich erübrigt, die Formeln des Abschnittes I, H benützen zu müssen. Die Angabe der Löslichkeitszahlen in 3 Dezimalstellen darf nicht als Ausdruck für die Genauigkeit gewertet werden, da diese aus später erörterten Gründen, namentlich im stark sauren Gebiet, nicht so groß sein kann.

Procain-Penicillin G (Proc.-Plin G).

Das verwendete Proc.-Plin G hatte 3,2% Wasser, was 1 Mol Kristallwasser pro Mol Salz entspricht; Molgewicht des Hydrats = 588,68.

α) *Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.*

In reinem Wasser lösten sich pro Liter 4,95 g Proc.-Plin G; das pH der Lösung war 5,58;

$$Lm_w = \frac{4{,}95}{588{,}68} = 0{,}84 \cdot 10^{-2}; \quad pLm_w = 2{,}08.$$

[2] *R. Brunner*, Scient. Pharmaceut. **20**, 163 (1952).

Das pH_w berechnet sich nach Formel (5) zu $pH_w = \frac{8{,}90 + 2{,}08}{2} = 5{,}49$, gegenüber dem experimentell ermittelten von 5,58.

Das pH bei der Minimallöslichkeit berechnet sich nach Formel (29) zu $pH_{Min} = \frac{2{,}7 + 8{,}9}{2} = 5{,}80$; 2,7 stellt hierbei das pK_S der PenicillinG-Säure (entsprechend $K_S = 2 \cdot 10^{-3}$) dar. Man erkennt, daß das pH der gesättigten, wäßr. Lösung etwas tiefer liegt und nicht mit dem pH_{Min} identisch ist. Das durch Halbneutralisation der Proc.-HCl-Lösung ermittelte pH war 8,90, so daß nach Formel (16) $pK_{SB} = 8{,}90$ und $K_{SB} = 1{,}26 \cdot 10^{-9}$ beträgt.

Das pH der 0,025 n Proc.-HCl-Lösung wurde zu 5,76 gefunden.

Nach Formel (13b) berechnet sich hieraus ein $pK_{SB} = 9{,}91$, was also von 8,90 stark abweicht; diese Unstimmigkeit ist auf das schwer exakt bestimmbare pH (geringe Pufferung) der Proc.-HCl-Lösung zurückzuführen. Gemäß $pK_{BS} = 8{,}90$ müßte das pH statt 5,76 5,25 betragen.

In gleicher Weise könnte auch nach Formel (13a) das K_{SB} aus dem pH der gesättigten Proc.-Plin-Lösung berechnet werden und ergibt sich ein K_{SB} von $0{,}82 \cdot 10^{-9}$ statt $1{,}26 \cdot 10^{-9}$, trotzdem die pH-Abweichung nur 0,09 (5,58 — 5,49) beträgt. Hier wie im folgenden wurde daher das K_{SB} nur durch Halbneutralisation und pH-Bestimmung in der so stark gepufferten Lösung ermittelt.

Das K_S der Plin-G-Säure beträgt bei 24° $2{,}10^{-3}$; $pK_S = 2{,}70$ (Literaturwert). Die reine Proc.-Base, die als Dihydrat (Molgewicht 272,31) vorlag, hatte eine Löslichkeit von 1,78 g pro Liter und betrug das pH der gesättigten Lösung 9,96.

Es ist also $L_B = \frac{1{,}78}{272{,}31} = 0{,}65 \cdot 10^{-2}$.

Das pH berechnet sich aus $K_B = \frac{10^{-14},}{1{,}26 \cdot 10^{-9}} = \frac{[OH^-]^2}{L_B - [OH^-]}$ zu $pH = 10{,}35$ ($10^{-14} = [H^+]\,[OH^-] = K_w$).

Zur Ermittlung der Sättigungskonzentration $[A]_{ges.}$ der undissoziierten Base nach Formel (35) wurde das berechnete $pH = 10{,}35$ statt dem direkt ermittelten von 9,96, eben wieder aus den oben erwähnten, analogen Gründen, benützt.

Es ergibt sich so $[A]_{ges.} = 0{,}63 \cdot 10^{-2}$.

Setzt man diesen Wert in Formel (47) ein, erhält man das Grenz-pH im alkalischen Gebiet. Es errechnet sich so $[H^+]_{G,\,alk.} = 1{,}17 \cdot 10^{-9}$ und $pH_{G,\,alk.} = 8{,}93$. Das Grenz-pH im sauren Teil kann nicht errechnet werden, da es unmöglich ist, eine exakte Angabe über die Löslichkeit der PenicillinG-Säure zu machen, die ja amorph anfällt und leicht zersetzlich ist. Jedenfalls dürfte der Grenz-pH-Wert um $pH = 3$ liegen.

Was nun die ermittelten Löslichkeiten betrifft, so sind diese in der folgenden Tabelle 1 den errechneten gegenübergestellt.

Da die Faktoren f_1 und f_2 [siehe z. B. Formel (20)] beim Proc.-Plin G praktisch 1 sind, kann die Löslichkeit innerhalb der Grenz-pH-Werte nach der Formel (21) (bei pH-Werten über pH_w) bzw. Formel (22) (bei pH-Werten unter pH_w) berechnet werden. Die Zahlen für die berechneten Löslichkeiten

in pH-Gebieten, die außerhalb der Grenz-pH-Werte zu liegen scheinen und bei denen die obigen Formeln (sofern es natürlich zu einem Ausfall von Base oder Säure kommt) nicht mehr gelten, sind in Klammern gesetzt worden.

Tabelle 1. Löslichkeit von Procain-Penilllin G bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	f_3 bzw. f_4 nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,90	7,211	$1{,}41_4$	7,000
8,53	6,203	$1{,}19_5$	5,915
8,07	5,651	$1{,}07_2$	5,307
7,05	5,100	$1{,}00_7$	4,971
6,52	5,024	$1{,}00_4$	5,000
5,58 (Wasser)	4,950	$1{,}00_0$	—
4,55	5,107	$1{,}00_7$	4,971
3,84	5,201	$1{,}03_5$	5,124
2,30	8,758	$(1{,}87_2)$	(9,267)
1,92	14,164	$(2{,}65_0)$	(13,120)
1,60	21,155	$(3{,}68_6)$	(18,248)

Man sieht also, daß eine sehr gute Übereinstimmung in den pH-Gebieten 3,84 bis 8,90 zwischen beobachteten und errechneten Daten vorliegt. Aber auch in den tiefen pH-Gebieten weichen die nach Formel (22) berechneten Werte von den ermittelten nicht sehr stark ab, obwohl hier die Formel (22) keine Gültigkeit mehr haben soll. Das beweist wieder die oft beobachtete Tatsache, daß das Ausfallen der Penicillin G-Säure oft verzögert auftritt, daß sich also übersättigte Lösungen ausbilden. Für diesen Fall gilt natürlich dann die Formel (22) streng oder angenähert. Übereinstimmend hiermit ergab auch die Pufferwaschung des Rückstandes bei pH 2,30 und 1,92 nur eine geringfügige Gewichtsabnahme.

Da bei den tiefen pH-Werten auch Penicillinzersetzungen eintreten, ist die ungefähre Übereinstimmung überraschend. Es können natürlich hier die verschiedenen Einflüsse (Erhöhung der Löslichkeit durch teilweisen Säureausfall und besonders, z. B. bei pH 1,60, durch Penicillinzersetzung bzw. Erniedrigung der Löslichkeit wegen Ausfall von Säure an der Salzoberfläche) eine scheinbare Übereinstimmung im obigen Sinne vortäuschen.

β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

$$Lm_W = \frac{7{,}56_5}{588{,}68} = 1{,}28 \cdot 10^{-2};\ pLm_W = 1{,}89.$$

Das berechnete pH_W ist $= \frac{8{,}80 + 1{,}89}{2} = 5{,}35$; das gefundene pH_W der gesättigten Salzlösung betrug ebenfalls 5,35; $pH_{Min.} = \frac{2{,}7 + 8{,}80}{2} = 5{,}75$.

Halbneutralisation $pH = pK_{SB} = 8{,}80$, $K_{SB} = 1{,}59 \cdot 10^{-9}$.

Als K_S-Wert wurde hier wieder $2 \cdot 10^{-3}$ angenommen, obwohl dieser Wert nur für 24° gilt. Groß dürften aber die Unterschiede zwischen den K_S-Werten bei beiden Temperaturen nicht sein.

Das pH der 0,025 n Proc.-HCl-Lösung betrug 5,50.
Nach Formel (13b) berechnet sich so das pH zu 5,20.
Nach Formel (13a) berechnet sich ein K_{SB} zu $1{,}56 \cdot 10^{-9}$, welches also, im Gegensatz zu den 24°-Werten, gut mit dem sicher genaueren Wert von $1{,}59 \cdot 10^{-9}$ übereinstimmt. Grenz-pH-Werte wurden hier nicht errechnet, doch dürfte das $pH_{G,\,alk.}$ nur wenig unter den für 24° C geltenden Wert von 8,95 liegen.
Nachfolgend (Tabelle 2) wieder einige Löslichkeitsdaten, die allerdings in weiteren Intervallen durchgeführt wurden.

Tabelle 2. Löslichkeiten von Procain-Penicillin G bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	f_2 bzw. f_4 nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,76	10,52	$1{,}38_2$	10,442
8,10	8,08	$1{,}09_5$	8,280
7,35	7,72	$1{,}01_4$	7,666
6,20	7,50	$1{,}00_1$	7,570
5,35 (Wasser)	7,56	$1{,}00_0$	—
4,76	7,74	$1{,}00_5$	7,596
3,08	10,50	$(1{,}19_0)$	(8,996)
2,30	20,60	$(1{,}87_0)$	(14,170)

Bei den pH-Werten 3,08 bzw. 2,30 zeigten die am Filtertiegel gesammelten Rückstände bei der nachfolgenden Waschung (hier Pufferwaschung) stärkere Gewichtsabnahmen, was einen Beweis dafür darstellt, daß hier schon die durch Umsetzung entstandene freie PenicillinG-Säure ausgefällt wurde. Man erkennt wieder gute Übereinstimmung (oberhalb pH 3,08) zwischen Beobachtung und Berechnung, so daß es also ohne weiteres möglich ist, bei irgendeinem pH-Wert (innerhalb der Grenz-pH-Werte) die Löslichkeit nur unter Kenntnis der reinen Wasserlöslichkeit zu errechnen. Bei den tiefen pH-Werten (jedenfalls unter dem Grenz-$pH_{G,\,ac.}$) tritt hier die erwartete Unstimmigkeit viel deutlicher auf als bei 24°, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß das Ausfallen der PenicillinG-Säure hier beschleunigter erfolgt (die Penicillinzersetzungen bei 37° wirken sich selbstverständlich auch hier löslichkeitserhöhend aus).

N-Benzyl-β-phenyläthylamin-Penicillin G.

Das verwendete Salz war praktisch wasserfrei.
Das Molgewicht beträgt 545,67.

α) *Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.*

Löslichkeit in reinem Wasser 1,040 g pro Liter.

$$Lm_w = \frac{1{,}04}{545{,}67} = 1{,}9 \cdot 10^{-3}; \quad pLm_w = 2{,}72.$$

Gemäß Formel (5) ist $pH_w = 5{,}71$ (gefundenes pH = 5,40).
Nach Formel (29) ergibt sich $pH_{Min.} = 5{,}70$.

Halbneutralisation: $pH_{1/2} = pK_{SB} = 8{,}70$; $K_{SB} = 2 \cdot 10^{-9}$.

Das pH der 0,002 n Basenhydrochloridlösung betrug 5,40, woraus sich nach Formel (13b) für K_{SB} ein Wert von $7{,}92 \cdot 10^{-9}$, an Stelle des viel exakteren von $2 \cdot 10^{-9}$ ergibt.

Die Löslichkeit der (öligen) wasserfreien Base (Molgewicht 211,29) betrug 0,4 g pro Liter: $L_B = \frac{0{,}4}{221{,}29} = 1{,}89 \cdot 10^{-3}$.

Nach Formel (35a) berechnet sich für das pH der gesättigten Basenlösung ein pH = 9,99 gegenüber einem ermittelten pH von 9,52. Unter Benützung dieses berechneten pH-Wertes ergibt sich nach Formel (35) $[A]_{ges.} = 1{,}80 \cdot 10^{-3}$.

Grenz-pH-Werte: Nach Formel (47) $[H^+]_{G,\,alk.} = 1{,}32 \cdot 10^{-9}$; $pH_{G,\,alk.} = 8{,}88$.

Die Richtigkeit dieses Wertes ergibt sich auch daraus, daß bei diesem pH der nach Formel (21) berechnete Faktor f_3 denselben Wert von 1,58 wie nach Formel (37) aufweist.

Ein Grenzwert im sauren Gebiet läßt sich aus den gleichen Gründen wie beim Proc. Plin G nicht angeben. Er dürfte — ein exaktes Löslichkeitsgleichgewicht der freien PenicillinG-Säure vorausgesetzt — nicht sehr weit von dem des analogen PenicillinV-Salzes, der sich zu 3,26 errechnete (siehe später), entfernt sein.

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind wieder die Löslichkeiten angegeben. Die bei den 4 tiefen pH-Werten eingeklammerten Zahlen stellen wieder die nach Formel (22) errechneten Werte dar. Die hier aufscheinende Unstimmigkeit zwischen Beobachtung und Berechnung zeigt aber, daß hier bereits freie Penicillinsäure ausgefallen ist und daher Formel (22) keine Gültigkeit mehr besitzt. Übereinstimmend damit zeigte auch die Pufferwaschung der Rückstände eine Gewichtsabnahme. Die hier geltende Berechnungsformel (40) kann wegen Unkenntnis von $[HP]_{ges.}$ nicht angewandt werden. Die Faktoren f_1 und f_2 sind wieder, wie ersichtlich, praktisch mit 1 anzunehmen.

Tabelle 3. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyl-äthylamin-Penicillin G bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	f_3 bzw. f_4 nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,78	1,651	$1{,}48_3$	1,542
7,80	1,202	$1{,}06_1$	1,103
7,07	1,110	$1{,}01_2$	1,052
5,40 (Wasser)	1,040	$1{,}00_0$	—
3,50	1,128	$1{,}07_6$	1,120
2,78	2,000	$(1{,}35_4)$	(1.408)
2,70	3,247	$(1{,}41_0)$	(1,467)
2,38	3,604	$(1{,}75_8)$	(1,828)
1,40	> 15	$(4{,}57_0)$	(4,753)

Innerhalb der nur eine feste Phase aufweisenden pH-Gebiete ist also wieder hinlängliche Übereinstimmung zwischen den beobachteten und

berechneten Werten festzustellen. Bessere Übereinstimmungen sind hier, wie bei allen anderen Untersuchungen, schon deshalb nicht zu erwarten, weil schon ganz geringfügige Ungenauigkeiten bei der pH-Bestimmung (um einige Hundertstel) größere Unterschiede in den Faktoren f ergeben.

Berechnet man umgekehrt nach Formel (40) aus den beobachteten Löslichkeitswerten bei den tiefen pH-Werten das $[HP]_{ges.}$, so ergibt sich bei 2,78 ein Wert von $0{,}78 \cdot 10^{-3}$ und bei 2,38 ein solcher von $1{,}1 \cdot 10^{-3}$, also ein höherer Wert, als er bei der kristallisierten PenicillinV-Säure (siehe später) ermittelt wurde. Diese Werte sind aber auf keinen Fall genau, weil, wie bei den PenicillinV-Salzen gezeigt wird, die in diesen tiefen pH-Gebieten beobachteten Löslichkeiten aus verschiedenen Gründen nicht mit den auch nach der exakten Formel (40) errechneten Werten übereinstimmen.

β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

$$Lm_w = \frac{1{,}384}{545{,}67} = 2{,}54 \cdot 10^{-3};\ pLm_w = 2{,}60.$$

Formel (5): $pH_w = 5{,}62$ (gefundener Wert 5,50);
Formel (29): $pH_{Min} = 5{,}68$.[9]
Halbneutralisation: $pH_{1/2} = pK_{SB} = 8{,}65$; $K_{SB} = 2{,}24 \cdot 10^{-9}$; $pK_S = 2{,}70$; $K_S = 2 \cdot 10^{-3}$ (= 24° C-Wert).

Tabelle 4. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyl-äthylamin-Penicillin G bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	f_3 bzw. f_4 nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,30	1,690	$1{,}20_0$	1,662
5,50 (Wasser)	1,385	$1{,}00_0$	—
3,60	1,555	$1{,}06_0$	1,468
3,30	1,900	$1{,}12_1$	1,553
2,73	3,650	$(1{,}39_0)$	(1,925)
1,35	> 15	$(4{,}83_0)$	(6,690)

Auch hier herrscht wieder (oberhalb pH 2,73) eine genügende Übereinstimmung zwischen Theorie und Praxis.

Die Grenz-pH-Werte wurden hier nicht ermittelt, doch weichen sie jedenfalls nicht viel von den 24°-Werten ab. So ist einerseits die Löslichkeit des Salzes bei 37° größer als bei 24°, wodurch das $pH_{G,\,alk.}$ gesenkt wird; anderseits erfährt die Löslichkeit der Base eine Steigerung, wodurch der gegenteilige Effekt auf den Grenz-pH-Wert auftritt. Außerdem wirken sich diese Einflüsse zahlenmäßig schon wegen der logarithmischen Darstellung der Wasserstoffkonzentration als pH-Werte nur geringfügig aus.

N-Benzyl-β-phenyläthylamin-Penicillin V.

Das verwendete Salz wies einen Wassergehalt von 2,7% Wasser auf. Das Molgewicht des wasserfreien Salzes beträgt 561,67.

α) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.

Löslichkeit in reinem Wasser = 1,290 g/l Liter = 1,255 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{1{,}255}{561{,}67} = 2{,}23 \cdot 10^{-3};\ pLm_w = 2{,}65.$$

Nach Formel (5) ist $pH_w = 5{,}67$ (gefundenes $pH_w = 5{,}50$); nach Formel (29) ergibt sich: $pH_{Min.} = 5{,}68$.

Halbneutralisation: $pH_{1/2} = pK_{SB} = 8{,}70$; $K_{SB} = 2 \cdot 10^{-9}$.

Das K_S der PenicillinV-Säure beträgt bei 25° C nach *Brandl* und *Margreiter*[3] $2{,}2 \cdot 10^{-3}$; $pK_S = 2{,}66$.

Die molare Löslichkeit der Säure L_S selbst ist bei dieser Temperatur $1{,}54 \cdot 10^{-3}$; das pH der Lösung betrug 2,98 ($[H^+] = 1{,}04 \cdot 10^{-3}$). Unter Benützung dieser Werte ergibt sich nach Formel (38) $[HP]_{ges.} = 0{,}50 \cdot 10^{-3}$. Weiter gilt $[A]_{ges.} = 1{,}80 \cdot 10^{-3}$.

Grenz-pH-Werte: Nach Formel (47) ist $[H^+]_{G,\,alk.} = 8{,}78$ und nach Formel (48) ist $[H^+]_{G,\,ac.} = 3{,}26$.

Die Löslichkeiten sind in der folgenden Tabelle 5 enthalten. Die Faktoren f_1 und f_2 [gemäß Formel (20)] sind wieder praktisch = 1.

Tabelle 5. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyl-äthylamin-Penicillin V bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	f_3 bzw. f_4 nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
9,37	5,601	$(2{,}38_6)$	(3,078)
8,80	2,604	$(1{,}50_0)$	(1,935)
8,64	1,790	$1{,}36_8$	1,765
8,10	1,482	$1{,}11_9$	1,444
7,53	1,361	$1{,}03_4$	1,334
7,32	1,297	$1{,}02_1$	1,318
6,20	1,295	$1{,}00_2$	1,293
5,50 (Wasser)	1,290	$1{,}00_0$	—
3,40	1,436	$1{,}08_7$	1,400
2,72	1,901	$(1{,}36_7)$	(1,763)
2,60	3,092	$(1{,}46_5)$	(1,890)
2,10	10,254	$(2{,}15_2)$	(2,776)
1,50	44,208	$(3{,}93_2)$	(5,072)

Innerhalb der Grenz-pH-Werte herrscht wieder gute Übereinstimmung, während dies bei den über dem oberen Grenzwert von 8,78 gelegenen Werten nicht der Fall ist, woraus zu folgern ist, daß hier auch tatsächlich schon freie Base ausgefallen ist und daß daher an Stelle der nicht mehr gültigen Formel (22) die Formel (37) anzuwenden ist. In der nachfolgenden Tabelle 6 sind nun wieder die berechneten und beobachteten Daten gegenübergestellt.

[3] *E. Brandl* und *H. Margreiter*, Österr. Chem.-Ztg. 55, 11 (1954).

Tabelle 6. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyl-äthylamin-Penicillin V bei 24° im alkalischen Gebiet mit Base und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (37)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (37)
9,37	5,607	$5{,}80_5$	7,493
8,80	2,506	$1{,}56_3$	2,017

Die Übereinstimmung ist natürlich besser als es bei diesen 2 pH-Werten gemäß der Tabelle 5 der Fall war, aber an und für sich nicht gut. Hier muß allerdings bemerkt werden, daß sich bei den alkalischen pH-Werten Penicillinsalze (und vor allem PenicillinV-Salze) rasch zersetzen, so daß höhere Werte für die Löslichkeit zu erwarten sind, als es die Rechnung ergibt. Dies stimmt auch bei dem pH-Wert von 8,80, nicht aber für den höheren pH-Wert 9,37. Hier kann natürlich auch ein Bestimmungsfehler vorliegen, weil diese hohen pH-Werte schwieriger exakt zu bestimmen sind als tiefere.

Was nun die Löslichkeitswerte unter dem $pH_{G,\,ac.} = 3{,}26$ anbetrifft, herrscht bei pH = 2,72 (Tabelle 5) noch gute Übereinstimmung, was wohl darauf zurückzuführen sein dürfte, daß hier noch keine freie Penicillin-V-Säure ausgefallen ist, wie es eigentlich sein soll (Verzögerungserscheinung). Bei den tieferen pH-Gebieten ist dies schon der Fall, da ja hier wesentlich höhere Werte beobachtet werden, als sie sich mit dem Faktor f_4 der Formel (22) errechnen. In der nachfolgenden Tabelle 7 sind nun die unter Benützung der hier geltenden Formel (40) errechneten Werte enthalten.

Tabelle 7. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyl-äthylamin-Penicillin V bei 24° im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (40)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (40)
2,60	3,094	$5{,}09_0$	6,569
2,10	10,257	$16{,}10_0$	20,300
1,50	44,201	$64{,}11_0$	82,700

Hier herrscht nun typisch eine sehr schlechte Übereinstimmung zwischen Rechnung und Beobachtung: Die berechneten Werte sind etwa doppelt so groß als die beobachteten. Die Erklärung für die Abweichung kann auch kaum in einer Penicillinzersetzung bei den tiefen pH-Werten zu suchen sein, weil einerseits die PenicillinV-Säure typisch säurestabiler ist als die PenicillinG-Säure (siehe *Brandl, Margreiter*, loc. cit.) und anderseits bei einer Zersetzung wohl eher zu hohe als zu niedere Werte in der Praxis zu erwarten wären. Auch beim DBED-Penicillin V (siehe später) tritt dieser Unterschied in derselben Richtung, aber noch krasser, zu Tage. Es scheint nun in allen diesen Fällen so zu sein, daß die in fester — beim Penicillin G in harziger — Form sich ausscheidende Penicillinsäure oberflächlich die Salzkristalle überzieht und so die Erreichung des Löslichkeitsgleichgewichtes erschwert bzw.

unmöglich macht. Dies ergab sich unter anderem auch dadurch, daß ein Zerreiben des Bodenkörpers der zeitweilig geschüttelten Suspensionen in diesen kritischen pH-Gebieten höhere Löslichkeitswerte ergibt, als wenn nur geschüttelt wird.

Daß ein solches „Überziehen" bei den höheren pH-Werten durch die ausfallende Base anscheinend nicht erfolgt, wird wohl darauf zurückzuführen sein, daß die hier verwendeten Basen, mit Ausnahme der Procainbase, öligflüssige und nicht feste Substanzen darstellen.

β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

Hier mußten zuerst die notwendigen Daten für die PenicillinV-Säure bei dieser Temperatur ermittelt werden. Die gesättigte Lösung enthielt 0,762 g Säure/1 Liter (= 1293 Einheiten/ml, jod. Test); Molgewicht = 350,4; es ist daher $L_S = \frac{0{,}762}{350{,}4} = 2{,}18 \cdot 10^{-3}$. Das pH der gesättigten Lösung betrug 2,81; $[H^+] = 1{,}55 \cdot 10^{-3}$.

$K_S = \frac{[H^+]^2}{L_S - [H^+]} = 3{,}80 \cdot 10^{-3}$; $pK_S = 2{,}42$ und nach Formel (38) $[HP]_{ges.} = 0{,}63 \cdot 10^{-3}$.

Die Löslichkeit des Salzes betrug 1,514 g/1 Liter = 1,469 wasserfreie Substanz/1 Liter.

$Lm_W = \frac{1{,}469}{561{,}61} = 2{,}62 \cdot 10^{-3}$; $pLm_W = 2{,}58$.

Formel (5): $pH_W = 5{,}62$ (gef. 5,85); Formel (29): $pH_{Min.} = 5{,}54$.

Halbneutralisation: $pH_{1/2} = pK_{SB} = 8{,}65$; $K_{SB} = 2{,}24 \cdot 10^{-9}$.

Als Grenz-$pH_{G,\,ac.}$ ergibt sich nach Formel (48) ein Wert von 2,99. Der Faktor f_1 ist wieder praktisch = 1.

In Tabelle 8 sind wieder die Löslichkeiten gegenübergestellt.

Tabelle 8. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyläthylamin-Penicillin V bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	f_3 bzw. f_4 nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit nach Formel (21) bzw. (22)
8,47	2,055	$1{,}29_0$	1,945
8,10	1,675	$1{,}13_2$	1,710
5,85 (Wasser)	1,510	$1{,}00_0$	—
3,43	1,640	$1{,}04_8$	1,579
2,23	4,490	$(1{,}59_6)$	(2,410)
		$6{,}44_1$ nach Formel (40)	9,726

Auch hier bestehen also ähnliche Verhältnisse bezüglich der Übereinstimmung, wie bei den 24° C-Daten (Tabellen 5 und 7).

Dibenzyläthylendiamin-Penicillin G (DBED-Plin G).

Das hier verwendete Salz, wie auch die übrigen DBED-Penicilline, zeichnen sich durch ihre sehr geringe Wasserlöslichkeit aus. Da sich die Berechnungen

alle auf die reine Wasserlöslichkeit Lm_w beziehen, muß diese besonders exakt ausgeführt werden (Mittelwerte aus mehrfachen Parallelbestimmungen). Es sei weiter darauf verwiesen, daß eine Untersuchungsreihe stets mit derselben Partie eines Salzes durchgeführt wurde. Es zeigte sich nämlich, daß je nach der Fällungsart des erzeugten Produktes die Löslichkeit in reinem Wasser innerhalb gewisser Grenzen schwankt. Immer ergab sich aber, daß auch einer etwas größer gefundenen Wasserlöslichkeit eine entsprechend höhere Löslichkeit in den übrigen pH-Gebieten zugeordnet ist. So schwankte beispielsweise die Löslichkeit des DBED-Penicillin G-Salzes in reinem Wasser zwischen 11 und 16 mg pro 100 ccm. Ob hier metastabile Modifikationen vorliegen oder ob sich hier andere Einflüsse geltend machen, konnte nicht ermittelt werden.

Das verwendete DBED-Penicillin G-Salz wies einen Wassergehalt von 6,74% auf (= Kristallwassergehalt); das Molgewicht der wasserfreien Substanz beträgt 909.

α) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,140 g/1 Liter = 0,130 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{0{,}13}{909} = 1{,}43 \cdot 10^{-4};\ pLm_w = 3{,}84.$$

Nach Formel (5) gilt hier $pH_w = \frac{pK_{SB_1} + pLm_w}{2} = 4{,}94$; $H_w = 1{,}14 \cdot 10^{-5}$ (gef $pH_w = 5{,}28$).

Nach Formel (33) ist $pH_{Min.} = 4{,}52$.

1. Halbneutralisation: $pH = pK_{SB_1} = 6{,}05$; $K_{SB_1} = 8{,}91 \cdot 10^{-7}$;

2. Halbneutralisation: $pH = pK_{SB_2} = 9{,}14$; $K_{SB_2} = 7{,}25 \cdot 10^{-10}$.

Diese Methode zur Bestimmung der zweiten Dissoziationskonstante K_{SB_2} durch Halbneutralisation ist hier gerade noch anwendbar, weil die beiden Dissoziationskonstanten um mehr als 3 Zehnerpotenzen voneinander verschieden sind.

$K_S = 2 \cdot 10^{-3}$; $pK_S = 2{,}70$.

Der pH-Grenzwert im alkalischen Gebiet liegt, entsprechend der geringen Wasserlöslichkeit des Salzes, sehr hoch und höher als der des etwas löslicheren DBED-Penicillin V (= 10,14). Im sauren Gebiet können keine Berechnungen des Grenzwertes vorgenommen werden, da hierzu die Kenntnis des $[HP]_{ges.}$ fehlt. Da er beim DBED-Penicillin V bei 2,72 liegt, dürfte er auch hier, sofern er überhaupt exakt angebbar ist, in der Nähe dieses Wertes liegen. Der Wert f_1 gemäß Formel (24) ergibt sich zu 0,977; $f_2 \doteq 1$.

In der untenstehenden Tabelle 9 sind wieder die errechneten Löslichkeiten den beobachteten gegenübergestellt. Im alkalischen Teil ($pH > pH_w$) muß die Formel (25) angewendet werden, weil hier schon die Dissoziation auch nach der 2. Stufe verläuft; der Ausdruck $\left(\frac{K_S + [H^+]}{K_S} - \right)^2$ ist natürlich hier $\doteq 1$. Bei den pH-Werten nahe 7, wo die Dissoziation praktisch nur nach der 1. Stufe verläuft, kann auch Formel (26) zur Berechnung herangezogen werden und stimmt hier der so berechnete Wert von f_3 mit dem eventuell nach Formel (25) berechneten praktisch überein. Im sauren Gebiet wird Formel (27) benützt. Im Gebiet unter dem Grenz-pH-Wert $pH_{G,ac.}$ müßte eigentlich Formel (46) angewendet werden, was aber mangels der Kenntnisse

des $[HP]_{ges.}$-Wertes nicht möglich ist. Es wird daher auch hier nach Formel (27) gerechnet und wurden wieder die so erhaltenen Werte in Klammern gesetzt.

Tabelle 9. Löslichkeit des DBED-Penicillin G bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor f_1 nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
9,58	2,970	$0{,}97_7$	$23{,}34_0$	3,193
8,95	1,350	$0{,}97_7$	$10{,}93_2$	1,496
8,41	0,795	$0{,}97_7$	$6{,}48_5$	0,887
7,66	0,455	$0{,}97_7$	$3{,}50_0$ [$3{,}46_9$ bei Formel (26)]	0,479
5,28 (Wasser)	0,140	$0{,}97_7$	$1{,}02_3 = 1/0{,}97_7$	—
3,03	0,155	$0{,}97_7$	$1{,}29_2$	0,177
2,30	0,335	$0{,}97_7$	$(2{,}31_0)$	(0,316)
1,61	1,355	$0{,}97_7$	$(5{,}62_0)$	(0,768)
1,11	7,450	$0{,}97_7$	$(11{,}68_0)$	(1,597)

Wieder kann eine hinlängliche Übereinstimmung festgestellt werden, wobei auffällt, daß dies auch für die hohen pH-Werte, wo das Penicillin sich verhältnismäßig rasch zersetzt, gilt. Es ist allerdings das Penicillin G alkalibeständiger als das Penicillin V (siehe *Brandl, Margreiter*, loc. cit.). Für die tiefen pH-Werte konnte, wie ersichtlich, nur noch bei pH 2,30 annähernde Übereinstimmung festgestellt werden, so daß hier noch keine freie PenicillinG-Säure ausgefallen sein dürfte (die Pufferwaschung ergab allerdings hier schon eine kleine Gewichtsabnahme). Bei den tieferen pH-Werten kann eine Übereinstimmung, wie erwähnt, noch weniger erwartet werden.

β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,180 g/Liter = 0,168 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_W = \frac{0{,}168}{909} = 1{,}85 \cdot 10^{-4};\ pLm_W = 3{,}73;$$

$pH_W = 4{,}70$; $H_W = 2 \cdot 10^{-5}$ (pH_W, gef. = 5,21): $pH_{Min} = 4{,}33$.

1. Halbneutralisation: $pH = pK_{SB_1} = 5{,}66$; $K_{SB_1} = 2{,}19 \cdot 10^{-6}$;

2. Halbneutralisation: $pH = pK_{SB_2} = 8{,}62$; $K_{SB_2} = 2{,}4 \cdot 10^{-9}$.

Die Säurekonstante wurde wieder mit $2{,}10^{-3}$ ($pK_S = 2{,}70$) angenommen, obwohl dieser Wert für 24° gilt. Daß hier aber der 37°-Wert nicht viel vom 24°-Wert verschieden ist, zeigt auch eine Literaturangabe[4], bei der für die PenicillinG-Säure bei 5° ein pK von 2,74 und bei 25° von 2,76 angegeben wird.

Für die Grenzwerte gilt das unter α) Gesagte.

Nachfolgende Tabelle 10 enthält die Versuchsergebnisse. Für f_1 errechnet sich hier ein etwas anderer Wert von 0,965.

[4] Merck-Index, 6 Edit., S. 135.

Tabelle 10. Löslichkeit des DBED-Penicillin G bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor f_1 nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
8,85	3,250	$0,96_5$	$16,11_0$	3,109
8,50	1,890	$0,96_5$	10,650	2,054
8,00	1,280	$0,96_5$	$6,48_3$	1,251
7,35	1,135 (?)	$0,96_5$	$3,74_0$ [3,68 nach Formel (26)]	0,723
5,21(Wasser)	0,200	$0,96_5$	$1,03_6$ (= $1/0,96_5$)	—
3,05	0,300	$0,96_5$	$1,27_8$	0,246
2,72	0,365	$0,96_5$	(1,564)	(0,302)
2,32	0,850	$0,96_5$	($2,26_1$)	(0,436)
1,20	12,445	$0,96_5$	(10,20)	(1,970)

Man findet also wieder ähnliche Verhältnisse wie bei 24° C. Ein Wert bei pH 7,35 fällt allerdings aus der Reihe (Bestimmungsfehler?).

In einer Arbeit von *Scott* et al.[5], wo über die Abbauverhältnisse von Procain-Penicillin und DBED-Penicillin G in verschiedenen, den physiologischen Milieus angepaßten Flüssigkeiten berichtet wird, finden sich auch einige Angaben über die Löslichkeit und den Aktivitätsverlust.

In nachfolgender Tabelle 11 seien sie kurz zusammengestellt.

Diese Angaben werden als scheinbare Löslichkeiten bezeichnet, weil bei den tiefen pH-Werten als Bodenkörper nicht nur Salz, sondern auch mehr oder minder zersetzte G-Penicillinsäure vorlag.

Tabelle 11. Scheinbare Löslichkeit des DBED-Penicillin G bei 37° und Aktivitätsverlust.

Flüssigkeit (pH)	Löslichkeit (g/L) nach			Aktivitätsabnahme in % nach		
	½ Std.	3 Stdn.	6 Stdn.	½ Std.	3 Stdn.	6 Stdn.
Künstlicher Magensaft (1,6)	0,597	1,017	1,458	28	69	81
HCl-KCl-Puffer (2,0)	0,759	1,053	1,111	41	69	76
Phosphatpuffer (4,0)	0,270	0,291	0,675	0	4,5	36
„ (6,0)	0,354	0,403	0,410	0	0	0
„ (8,0)	0,658	0,670	0,677	0	1,6	6,7
Künstl. Intestinalflüssigkeit (8,5)	0,658	1,037	1,461	0	3,2	15,5

Gegenüber diesen Werten ergeben sich bei uns für pH 4, 6, 8 und 8,5 nach 1 Std., wo also noch keine Aktivitätsabnahme zu erwarten ist, berechnete Löslichkeiten von 0,211, 0,289, 1,251 und 2,054 g/Liter. Im Vergleich zu den ½-Stdn.-Werten obiger Tabelle ergeben sich bei pH 4 und 6 also etwas niedrigere und bei pH 8 und 8,5 deutlich höhere Werte. Hier ist aber zu berücksichtigen, daß Salzlösungen als Lösungsmittel und nicht reines Wasser bzw. ganz schwach angesäuertes oder alkalisiertes Wasser verwendet wurde.

[5] *R. L. Scott* et al., Antibiot. Chemoth. 4, 691 (1954).

Die mit der Zeit ansteigenden Löslichkeitszahlen deuten unter anderem darauf hin, daß Zersetzungen eintreten, welche vor allem bei den tiefen pH-Gebieten verlaufen, aber auch um den Neutralpunkt (Stabilitätsmaximum des Penicillins = 6,3) entsprechend der Temperatur von 37° und der 6stünd. Rührdauer nicht ganz vernachlässigt werden dürfen.

Dibenzyläthylendiamin-Penicillin V (DBED-Plin V).

Der Wassergehalt des Salzes betrug 2,5% (Vakuumtrocknung; der normale Wassergehalt beträgt 6,5%); Molgewicht = 941.

α) *Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.*

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,340 g/Liter = 0,330 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{0{,}33}{941} = 3{,}51 \cdot 10^{-4};\ pLm_w = 3{,}45.$$

Nach Formel (5) errechnet sich: $pH_w = 4{,}75$; $H_w = 1{,}78 \cdot 10^{-5}$ (gef. pH = 5,12); nach Formel (33) ist $pH_{Min} = 4{,}50$.

1. Halbneutralisation: $pK_{SB_1} = 6{,}05$; $K_{SB_1} = 8{,}91 \cdot 10^{-7}$;

2. Halbneutralisation: $pK_{SB_2} = 9{,}14$; $K_{SB_2} = 7{,}25 \cdot 10^{-10}$; $K_S = 2{,}2 \cdot 10^{-3}$; $pK_S = 2{,}66$.

Die Löslichkeit der DBED-Base (Molgewicht = 240,3) betrug bei 24° = = 0,393%;

$$L_B = \frac{3{,}93}{240{,}3} = 1{,}63 \cdot 10^{-2}.$$

Nach Formel (35a), in der als K_{SB} hier das K_{SB_2} einzusetzen ist, berechnet sich das pH der gesättigten Basenlösung zu pH = 10,68; $[H^+] = 2{,}09 \cdot 10^{-11}$.

Wird dieser pH-Wert in Formel (35) eingesetzt, ergibt sich $[A]_{ges.} = 1{,}58 \cdot 10^{-2}$.

Grenz-pH-Werte: Unter Benützung der Formel (49) kann nach der Probiermethode ein $pH_{G,\,alk.} = 10{,}14$ ermittelt werden. Diese Formel ist anwendbar, weil nur die freie Base A, nicht aber auch die Kationensäure A^+ schwer wasserlöslich ist.

In gleicher Weise kann mit Formel (50) unter Verwendung des Wertes von $[HP]_{ges.} = 0{,}5 \cdot 10^{-3}$ ein Grenzwert im sauren Teil von $pH_{G,ac.} = 2{,}72$ gefunden werden.

Wieder müssen die nach Formel (25) bzw. (44) berechneten Faktoren bei $pH_{G,\,alk.}$ und die nach Formel (27) bzw. (46) berechneten bei $pH_{G.\,ac.}$ übereinstimmen, was eine Kontrolle auf die Richtigkeit darstellt. Nach Formel (24) ergibt sich ein Wert von $f_1 = 0{,}984$; $f_2 \doteq 1$.

In Tabelle 12 sind wieder die gefundenen und beobachteten Daten aufgenommen.

Im alkalischen Teil wird wieder wie bei DBED-Penicillin G Formel (25) und um pH 7 eventuell Formel (26) benützt, während im sauren Teil die Formel (27) und unter dem Grenz-pH-Wert (da ja hier $[HP]_{ges.}$ bekannt ist) Formel (46) verwendet wird.

Tabelle 12. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor f_1 nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
8,65	4,305	$0,98_4$	$8,08_3$	2,704
8,29	2,210	$0,98_4$	$5,84_2$	1,954
7,90	1,335	$0,98_4$	$4,23_4$	1,416
6,90	0,550	$0,98_4$	$2,01_0$ [$2,00_6$ nach Formel (26)]	0,672
5,12 (Wasser)	0,340	$0,98_4$	$1,01_6 = 1/0,98_4$	—
3,10	0,495	$0,98_4$	$1,23_0$	0,4112
2,31	0,935	$0,98_4$	$(2,19_0)$	(0,736)
1,81	6,310	$0,98_4$	$(4,02_6)$	(1,347)
1,54	32,310	$0,98_4$	$(5,86_1)$	(1,961)

Wie ersichtlich, ist die Übereinstimmung zwischen Berechnung und Beobachtung ober dem $pH_{G,\,ac.}$ zwar als nicht besonders gut anzusehen, doch erkennt man auch hier, daß man unter Benützung der Berechnungsformeln und alleiniger Kenntnis von Lm_W zu ungefähren Aussagen über die Löslichkeit kommen kann. Die starke Abweichung bei pH 8,65 dürfte wohl auf eine teilweise Zersetzung des Penicillin V, das im alkalischen Bereich empfindlicher als das Penicillin G ist, zurückzuführen sein.

Im sauren Bereich unter pH 3,10 sind die beobachteten Werte höher als die mit Formel (27) berechneten, was wieder durch die Ausfällung von PenicillinV-Säure in diesem Bereich zu erklären ist; übereinstimmend hiermit ergaben die Pufferwaschungen des Filterrückstandes Gewichtsabnahmen.

Benützt man die hier gültige, natürlich ein Lösungsgleichgewicht voraussetzende Formel (46), zeigen sich Werte, wie sie in Tabelle 13 aufgenommen sind.

Tabelle 13. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 24° im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (46)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (46)
2,31	0,935	9,77	3,268
1,81	6,310	97,11	32,680
1,54	32,310	338,80	113,320

Die besonders hohen Faktoren gegenüber den viel niedrigeren des Benzylphenyläthylamin-PenicillinV-Salzes, entsprechend Tabelle 7, erklären sich dadurch, daß in Formel (46) (für AP_2 geltend) der Vergrößerungsfaktor gerade das vierfache Quadrat des in Formel (40) (für AP geltend) angegebenen Faktors darstellt.

Daß hier die berechneten Werte viel höher sind als die beobachteten, kann nur wieder darauf zurückzuführen sein, daß bei der 1stünd. Schüttelung das Lösungsgleichgewicht deshalb nicht erreicht werden kann, weil die an der Oberfläche der Salzkristalle ausgefällte Säure diese anscheinend vor weiterer Lösung schützt.

Da die PenicillinV-Säure sehr säurestabil ist, können diese Unstimmigkeiten auch nicht auf stärkere Zersetzungsvorgänge, die sich überdies noch in entgegengesetzter Richtung ausgewirkt hätten, zurückgeführt werden.

β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,810 g/l Liter = 0,790 g wasserfreie Substanz/l Liter.

$$Lm_w = \frac{0{,}79}{941} = 8{,}39 \cdot 10^{-4};\ pLm_w = 3{,}08.$$

Formel (5): $pH_w = 4{,}37$; $[H^+]_w = 4{,}27 \cdot 10^{-5}$ (gef. pH = 4,80); Formel (33): $pH_{Min} = 4{,}19$.

1. Halbneutralisation: $pK_{SB_1} = 5{,}66$; $K_{SB_1} = 2{,}19 \cdot 10^{-6}$;

2. Halbneutralisation: $pK_{SB_2} = 8{,}62$; $K_{SB_2} = 2{,}4 \cdot 10^{-9}$.

Gemäß Formel (24) ist $f_1 = 0{,}98_3$; $f_2 \doteq 1$; $K_S = 3{,}8 \cdot 10^{-3}$; $pK_S = 2{,}42$; $[HP]_{ges.} = 0{,}63 \cdot 10^{-3}$.

Als Grenz-pH-Wert im sauren Teil ergibt sich unter Benützung der Formel (50) $pH_{G,\,ac.} = 2{,}80$.

In der nachfolgenden Tabelle 14 sind wieder die berechneten und beobachteten Löslichkeiten gegenübergestellt.

Tabelle 14. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor f_1 nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
7,92	5,490	$0{,}98_3$	$6{,}04_0$	4,810
7,60	3,750	$0{,}98_3$	$4{,}58_5$	3,653
7,13	2,885	$0{,}98_3$	$3{,}15_5$	2,514
5,95	1,120	$0{,}98_3$	$1{,}43_4$	1,142
4,80 (Wasser)	0,810	$0{,}98_3$	$1{,}01_7$	—
3,33	0,828	$0{,}98_3$	$1{,}07_8$	0,859
2,36	2,900	$0{,}98_3$	$(1{,}66_5)$	(1,326)
1,93	9,630	$0{,}98_3$	$(2{,}55_5)$	(2,037)
1,62	38,350	$0{,}98_3$	$(3{,}76_0)$	(2,998)

Im pH-Gebiet über dem $pH_{G,\,ac.}$ herrscht also wieder hinlängliche Übereinstimmung.

Für das Gebiet unter $pH_{G,\,ac.}$ wird wieder Formel (46) angewendet und sind die Werte in der Tabelle 15 enthalten.

Tabelle 15. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 37° C im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (46)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (46)
2,36	2,900	$9{,}36_1$	7,457
1,93	9,630	$67{,}82_0$	54,020
1,62	38,350	$282{,}70_0$	225,210

Auch hier sind die berechneten Werte wieder höher als die gefundenen.

Dibenzyläthylendiamin-Penicillin P (DBED-Penicillin P).

Die Löslichkeit der freien Kresoxymethyl-Penicillinsäure (Penicillin P), die sich ebenfalls wie die Phenoxymethylpenicillinsäure (Penicillin V) durch ihre Säurestabilität auszeichnet, beträgt bei 24° C 0,255 g/l Liter (entsprechend 415 Einheiten/ml).

$$L_S = \frac{0{,}255}{364} = 0{,}7 \cdot 10^{-3}.$$

Da das pH der gesättigten Säurelösung bei 24° C 3,28 ($[H^+] = 5{,}26 \cdot 10^{-4}$) ist, ergibt sich das K_S aus $K_S = \frac{[H^+]^2}{L_S - [H^+]} = 1{,}57 \cdot 10^{-3}$; $pK_S = 2{,}80$; $[HP]_{ges.} = 0{,}175 \cdot 10^{-3}$.

Der Wassergehalt des Salzes betrug 4,36%; Molgewicht = 955.

α) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.

Löslichkeit des Salzes in reinem Wasser = 0,230 g/l Liter = 0,220 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_W = \frac{0{,}220}{955} = 2{,}3 \cdot 10^{-4}; \quad pLm_W = 3{,}64.$$

Gemäß Formel (5) errechnet sich: $pH_W = 4{,}85$; $[H^+]_W = 1{,}41 \cdot 10^{-5}$ (gef. pH = 5,20); nach Formel (33): $pH_{Min} = 4{,}83$.

1. Halbneutralisation: $pH = pK_{SB_1} = 6{,}05$; $K_{SB_1} = 8{,}91 \cdot 10^{-7}$;

2. Halbneutralisation: $pH = pK_{SB_2} = 9{,}14$; $K_{SB_2} = 7{,}25 \cdot 10^{-10}$.

Grenz-pH-Werte: Nach Formel (49) ergibt sich durch Probieren ein $pH_{G.\ alk.} = 10{,}39$; das $pH_{G.\ ac.}$ wird ebenso nach Formel (50) ermittelt und ergibt ein $pH_{G.\ ac.} = 2{,}72$.

Gemäß Formel (24) ist $f_1 = 0{,}979$; $f_2 \doteq 1$.

In der Tabelle 16 sind wieder die Löslichkeiten angegeben.

Von $pH_{G,\ ac.}$ bis pH 8,42 zeigt sich wieder eine relativ gute Übereinstimmung. Bei 8,70 ist ganz analog zum DBED-Penicillin V wieder die beobachtete Löslichkeit größer als die berechnete, was auf teilweise alkalische Zerstörung des PenicillinP-Salzes deutet. Übersättigungserscheinungen bezüglich der freien PenicillinP-Säure im Gebiete unter dem $pH_{G,\ ac.}$ scheinen hier nicht vorzuliegen. Es muß daher hier wieder die Formel (46) angewendet werden. In nachstehender Tabelle 17 sind die hiermit berechneten Werte den beobachteten gegenübergestellt.

Tabelle 16. Löslichkeit des DBED-Penicillin P bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor f_1 nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (24) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
8,70	3,705	$0,97_9$	$8,48_1$	1,911
8,42	1,530	$0,97_9$	$6,54_4$	1,475
8,07	1,050	$0,97_9$	$4,85_7$	1,095
6,68	0,385	$0,97_9$	$1,74_1$	0,392
5,20 (Wasser)	0,230	$0,97_9$	$1,02_0$	—
3,00	0,460	$0,97_9$	$(1,38_0)$	(0,313)
2,74	1,610	$0,97_9$	$(1,67_0)$	(0,375)
2,21	9,340	$0,97_9$	$(2,89_3)$	(0,651)
1,90	23,820	$0,97_9$	$(4,31_0)$	(0,973)

Tabelle 17. Löslichkeit des DBED-Penicillin P bei 24° im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor f_1 nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (46)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (46)
3,00	0,460	$0,97_9$	2,81	0,638
2,74	1,610	$0,97_9$	9,30	2,098
2,21	9,340	$0,97_9$	106,60	24,035
1,90	23,820	$0,97_9$	438,40	98,900

Wie immer sind auch hier aus oben genannten Gründen die berechneten Löslichkeiten größer als die beobachteten.

β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

Hier wurde nur die Löslichkeit in reinem Wasser bestimmt; sie betrug 0,30 g/Liter.

Abschließend kann gesagt werden, daß bei den hier behandelten Basenpenicillinen, die in analysenreiner Form den Löslichkeitsuntersuchungen unterworfen wurden, in den pH-Gebieten, wo nur das Salz als Bodenkörper vorliegt, die Übereinstimmung zwischen Berechnung und Beobachtung meist relativ gut ist. In den jenseits der pH-Grenzwerte liegenden Gebieten herrscht, sofern es hier wirklich zur Ausfällung freier Base bzw. Säure kommt, was meist der Fall ist, nur selten die entsprechende Übereinstimmung. Diese Ausfällung des neuen Bodenkörpers tritt im sauren Gebiet knapp unter dem $pH_{G,\,ac.}$ aus Übersättigungsgründen bisweilen nicht auf. Bei dem leichter wasserlöslichen Procain-Penicillin scheinen diese Übersättigungsphänomene an Penicillinsäure im stärkeren Maße aufzutreten als bei den besonders schwer wasserlöslichen DBED-Salzen.

Bei den pH-Werten über $pH_{G,\,alk.}$ sind die beobachteten Löslichkeiten, sofern vorliegend, meist höher als die berechneten, was durch die Eigenart der Penicilline, ziemlich alkaliunbeständig zu sein, erklärbar ist: dies scheint für die neuentwickelten Penicillinsalze (V- und P-Salze) stärker als für die Plin-G-Salze, entsprechend ihrer etwas größeren Alkaliempfindlichkeit, zu gelten. Bei den pH-Werten unter dem $pH_{G,\,ac.}$ sind im Gegensatz hierzu die berechneten Löslichkeiten fast ausnahmslos höher als die beobachteten, wobei diese Berechnung allerdings nur bei den V- und P-Salzen, da hier alle hierzu nötigen Daten vorliegen, vorgenommen werden konnten; es scheint dies allerdings auch für die Plin-G-Salze zu gelten. Als Grund für dieses Nichtvorliegen eines Löslichkeitsgleichgewichtes kann das Ausfallen der Säuren an der Oberfläche der Salzkristalle gelten, wodurch es zu einem fast hermetischen Abschluß der noch im Kernteil befindlichen Salze vom Lösungswasser kommt. Es sei hier erwähnt, daß bei den G-Salzen nach Waschung mit dem Puffergemisch (pH 7,2) eine wesentlich geringere Gewichtsabnahme zu beobachten war als bei den PenicillinV- und P-Salzen. Dies hängt damit zusammen, daß die PenicillinG-Säure äußerst säureempfindlich ist und diese Säurezersetzungsprodukte in den vorliegenden Konzentrationen wasserlöslich sind. Entsprechend der harzigen, amorphen Struktur der noch vorhandenen PenicillinG-Säure scheint aber dieser Rest zu genügen, um den Eintritt des Lösungsgleichgewichtes zu verhindern bzw. zu erschweren. Bei den typisch säurestabilen Penicillin-V- und P-Säuren liegt eine solche Zersetzung nur im geringen Maße vor und verbleibt die ausgefallene Säure praktisch zur Gänze als salzumhüllender Bodenkörper. Wenn nach der Pufferwaschung wieder eine Ausfällung der V- bzw. P-Penicillinsäure aus der Waschflüssigkeit mit Säuren (HCl) vorgenommen wird, wird die volle biologische Aktivität wiedergefunden; im krassen Gegensatz hierzu kommt es beim Penicillin G, wenn das gleiche Verfahren angewandt wird, zu einem weitgehenden bis vollständigen Molekülab- bzw. -umbau, der einen völligen Verlust der biologischen Aktivität zur Folge hat.

Da die Löslichkeitszahlen im stark sauren Gebiet anscheinend einem noch nicht erreichten Gleichgewicht zugeordnet sind, steigt die Löslichkeit etwas mit der Schütteldauer bzw. Rührzeit an; ebenso wirkt auch ein fallweises, nach Unterbrechung der Schüttelung vorgenommenes Zerreiben der Festkörper. Unabhängig hiervon wirkt sich aber auch die allmähliche Penicillinzersetzung in der Lösung (besonders bei den PenicillinG-Salzen) löslichkeitserhöhend aus, wie dies auch aus Tabelle 11 hervorgeht.

Bei diesen tiefen pH-Werten müßte eigentlich wegen der hohen Löslichkeitszahlen in den Formeln statt mit Konzentrationen mit Aktivitäten gerechnet werden; da hier aber leider auch aus anderen eben dar-

gelegten Gründen keine Übereinstimmung zwischen Berechnung und Beobachtung vorliegt, wurde dies unterlassen.

Die bei 24° C und 37° C vorgenommenen Löslichkeitsbestimmungen zeigen, daß die Temperatursteigerung von 24° auf 37° eine Erhöhung der Löslichkeiten um das 1,2- bis 1,5fache (bei DBED V sogar um das Zweifache) bedingt.

Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, daß besonders den 37°-Werten, vor allem wenn pH-Werte vorliegen, die vom Stabilitätsmaximum pH ≒ 6,3 stärker abweichen, aus Gründen der verstärkten Penicillinzersetzung eine gewisse Unsicherheit anhaftet.

Die in den einzelnen Tabellen enthaltenen Löslichkeitszahlen können auch in Diagrammen eingezeichnet werden, wobei man ähnliche Kurvenbilder erhält, wie sie schematisch in den Abb. 2, 3 und 4[1] enthalten sind. Man kann so leicht die Löslichkeiten auf graphischem Wege bei jedem gewünschten pH-Wert ermitteln.

Orientierende Versuche über die Abnahme der biologischen Aktivität im stark sauren Bereich.

Werden die auf pH-Werte um 2 gebrachten Salzsuspensionen nach der 1stünd. Schüttelzeit von 37° auf ihre biologische Aktivität (z. B. Bestimmung der Hemmwirkung gegen Staphylokokken), die ein chemisch unverändertes Penicillinmolekül voraussetzt, geprüft, so ergeben sich folgende in Tabelle 18 zusammengestellte Verhältnisse. Bei den Versuchen wurden hierbei 100 mg der Salze in 20 ccm Glycinpuffer pH 1,8 verteilt und eine Stunde bei 37° C geschüttelt. Nach dieser Schüttelzeit wird in der ganzen Suspension die noch vorhandene Aktivität bestimmt (Überführung der Penicillinsäure in Butylacetat und Reextraktion mit Puffer 7,2 und Penicillinbestimmung im Puffer). Statt der biologischen Bestimmungsmethode kann auch eine jodometrische Methode[6] Anwendung finden.

Tabelle 18. Aktivitätsabnahme bei pH 1,8 (1 Std. 37° C).

Salz	Aktivitätsverlust %
Procain-Penicillin G	100,0
DBED-Penicillin G	76,0
DBED-Penicillin V	2,4
DBED-Penicillin P	10,7
Alkali-Penicillin V	14,5

Aus dieser Gegenüberstellung geht also eindeutig die hohe Säurestabilität des DBED-Penicillin V-Salzes im Vergleich zum viel instabileren DBED-Penicillin G-Salz hervor. Auch das DBED-Penicillin P-Salz zeigt noch eine viel höhere Stabilität als das G-Salz. Das zum weiteren Vergleich noch mitgenommene wasserlösliche Alkalipenicillin V zeigt gegen-

[6] *R. Brunner* und *I. Spielmann*, Österr. Chem.-Ztg. **52**, 45 (1951).

über dem wasserunlöslichen DBED-Penicillin V eine etwas geringere Säurestabilität; auf die Gründe für diesen Unterschied wird später kurz eingegangen werden.

Nutzanwendung für die Penicillintherapie.

Wie bereits in der Einleitung des theoretischen Teiles I[1] hervorgehoben, wurden bei der Injektionstherapie die schwer wasserlöslichen PenicillinG-Salze als Depotpenicilline verwendet. Es zeigte sich, daß die Zeit, innerhalb welcher ein wirksamer Penicillinspiegel im Blut besteht, umso länger, aber auch umso niedriger ist, je geringer die Wasserlöslichkeit ist, sofern bei gleicher Dosierungsmenge ein gleiches Injektionsvolumen verwendet wird. Von den oben beschriebenen Penicillinsalzen müßte also das DBED-Penicillin G die längsten Blutspiegelwerte zeigen, was auch den Tatsachen entspricht. Da aber bei diesem Salz, wieder bedingt durch die Schwerlöslichkeit, die Blutspiegelwerte verhältnismäßig niedrig sind, stellt für gewisse Fälle die Therapie mit Benzylphenyläthylamin-Penicillin G, das in seiner Löslichkeit zwischen dem Procain-Penicillin G und dem DBED-Penicillin G liegt, einen guten Mittelweg dar. Die notwendige Zahl der Injektionen ist geringer als beim Procain-Penicillin (z. B. alle 2 bis 3 Tage) und die Blutspiegelwerte sind höher als beim DBED-Penicillin G. Dies scheint nach obigen Löslichkeitsergebnissen auch für das DBED-Penicillin V zu gelten; dieses Depotpräparat weist gleich dem DBED-G auch noch den Vorteil auf, daß, auf das Gesamtmolekül bezogen, ein besonders hoher Penicillingehalt, also eine hohe „Penicillindichte" von 70% (gegenüber 57% beim Procain-Penicillin G und 61% beim Phenyläthylaminpenicillin G) vorliegt.

Was nun die orale Penicillintherapie betrifft, so sei hierzu folgendes bemerkt: Bezüglich der Menge der im Magen für Lösungszwecke zur Verfügung stehenden wäßrigen Flüssigkeit hängt diese von den verschiedensten Umständen ab; so gibt *L. Hallmann*[7] für das Nüchternsekret des Magens 50 bis 80 ccm an. Nach *Lehnartz*[8] werden Zahlen von nur 20 bis 30 ccm hierfür angegeben; bei Krankheiten soll diese Menge auf 100 bis 500 ccm steigen (Supersekretion). Durch verschiedene andere Umstände (Appetit, Anblick von Speisen, Schluckbewegungen, Genuß von Speisen) wird diese Sekretmenge ebenfalls bedeutend erhöht. Da es üblich ist, bei der Einnahme von Trockenmedikamenten einen oder mehrere Schluck Wasser nachzutrinken, wird man nicht fehlgehen,

---

[7] *L. Hallmann*, Klinische Chemie und Mikroskopie, 6. Aufl., S. 58. 1950.
[8] *E. Lehnartz* und *B. Flaschenträger*, Physiologische Chemie, I. Teil: Der Stoffwechsel, S. 88ff. 1954.

wenn man als die Menge von Flüssigkeit, die nach der Einnahme von Penicillintabletten, die ja mehrmals im Tage auf nüchternem Magen (bei Penicillin G-haltigen Präparaten) erfolgen soll, mindestens eine solche von 100 ccm annimmt. Ebenso wie die Flüssigkeitsmenge ist auch der im Magen vorhandene Säuregrad sehr verschieden. Im Nüchterninhalt schwankt die Menge an freier Salzsäure von niederen Werten bis zur Normalacidität. Für letztere gelten nach *Lehnartz*[8] Werte von 21 bis 50 (z. B. 50 ccm 0,1 n Natronlauge neutralisieren 100 ccm Magensaft), was pH-Werten von 1,7 bis 1,3 entspricht. Im Falle der Hyperacidität liegen die Werte noch bedeutend tiefer (z. B. pH um 1) und bei Hypoacidität sind pH-Werte von 3 bis 4 und höher anzutreffen. Ebensowie Flüssigkeitsmenge und Acidität schwankt auch die Verweilzeit im Magen: Zeiten von Minuten (Nüchternmagen) bis Stunden (bei Mahlzeiten) liegen hier vor. Unter den durchschnittlich im Tage herrschenden Verhältnissen sei für nachfolgende Diskussionszwecke eine Flüssigkeitsmenge von 100 ccm und ein pH-Wert von 1,5 bis 2,0 angenommen. Da es bei der Oraltherapie mit Procain-Penicillin G üblich war, z. B. alle 4 bis 6 Stdn. 200000 Einheiten einzunehmen, was etwa 0,2 g Procain-Penicillin G entspricht, so sieht man aus Tabelle 2 ganz deutlich, daß sich alles Salz restlos im Magen lösen muß und so der Zerstörung der Magensalzsäure anheimfällt und daß es daher nicht zu verwundern ist, daß das Procain-Penicillin G hier nicht besser wirkt wie das wasserlösliche Alkalipenicillin G. Das gleiche gilt auch für das Benzylphenyläthylamin-Penicillin G (Tabelle 4). Beim DBED-Penicillin G werden meist 300000 Einheiten auf einmal gegeben, was gemäß der mg-Aktivität dieses Salzes von zirka 1200 Einheiten 0,25 g entspricht. Wenn auch zwischen den obigen Löslichkeitsverhältnissen im stark sauren Gebiet bei 37° und den Verhältnissen im Magen Unterschiede bestehen (geringere Salzmenge auf gleiche Flüssigkeitsmenge im Magen, Magensaft statt verd. Salzsäure, andere Art der Mischbewegungen usw.), kann man doch, wie aus den Tabellen 10 und 11 hervorgeht, annehmen, daß entsprechend der Magenacidität sehr häufig die Flüssigkeitsmenge ausreicht, um namhafte Teile dieses Salzes zu lösen und daß diese Lösung bei tieferen pH-Werten ebenfalls vollständig ist. Da aber der gelöste Salzteil bei den tiefen pH-Werten rasch inaktiviert wird, indem sich die sich ausscheidende und rasch zersetzliche PenicillinG-Säure bildet, ist es nicht überraschend, wenn oftmals, wie *Boger*[9] auf Grund seiner zahlreichen Blutspiegeluntersuchungen angibt, mit dem DBED-Penicillin G bei der Oraltherapie nicht bessere oder sogar schlechtere Ergebnisse als mit Alkali- oder Procain-Penicillin G erzielt werden; für diese schlechteren Ergebnisse kann zum Teil auch eine nicht ganz vollständige Resorption

[9] *W. P. Boger*, Oral Penicillin, Scientific Exhibit, Norristown Pa. 1953.

des nicht zersetzten Salzanteiles im Dünndarm verantwortlich gemacht werden. Demgegenüber wollte *Scott* et al.[5] beim DBED-Penicillin G bessere Ergebnisse als beim Procain-Penicillin G gefunden haben. Gemäß Tabelle 11 werden z. B. im künstlichen Magensaft bei $^1/_2$stünd. Verweilzeit 28% zerstört, während beim Procain-Penicillin G die Zerstörung 100% ausmachen soll. Sicher ist es aber, daß auch unter günstigen Umständen die Zerstörung durch die Magensalzsäure ein beträchtliches Ausmaß erreicht. Man darf eben die Schwerwasserlöslichkeit nicht mit der „Schwermagensaftlöslichkeit" identifizieren.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Pufferstoffen, sofern natürlich deren Menge nicht zu gering ist, liegen wohl etwas bessere Verhältnisse vor, aber auch dann ist der Betrag der Zerstörung im Magen bisweilen nicht zu vernachlässigen. So ist auch das Procain-Penicillin G in neutraleren pH-Gebieten noch so löslich (siehe Tabelle 2), daß bei der erwähnten üblichen Dosierung die Magensaftmenge zur vollständigen Lösung genügt. Ähnliches gilt auch vom Benzylphenyläthylamin-Penicillin G. Die Zersetzung in der Lösung tritt dann in tieferen pH-Gebieten allerdings zurück; wenn aber die Puffermenge ungenügend ist, bzw. wenn der Säuregehalt des Magens sehr hoch ist, treten aber dann auch hier noch beträchtliche Zersetzungen auf. Auch beim DBED-Penicillin G-Salz liegen ähnliche Verhältnisse, allerdings in verringertem Maße, vor.

Bei der Oraltherapie mit Penicillin G-Salzen wird wohl meist die Verabreichung auf nüchternem Magen vorgeschrieben, damit entsprechend dem oft niederen Säuregrad keine nennenswerte Penicillinzerstörung auftritt; wie aber bereits oben hingewiesen, kann auch der Nüchternmagen größere Säuremengen enthalten und dementsprechend viel Penicillin zerstören, und außerdem ist es schwer kontrollierbar, ob ein Patient bei der oftmaligen Einnahme im Tage wirklich immer nüchtern ist. Dieser Therapie mit oralen Penicillin G-Salzen fehlt also trotz Puffergehaltes im Medikament und der Vorschrift der Nüchternverabreichung die notwendige Sicherheit in der Erreichung eines wirksamen Blutspiegels. Wenn auch die Penicillinzerstörung im sauren Magen nicht nur allein für einen zu niederen Penicillin-Blutspiegel verantwortlich gemacht werden kann, so ist dieser Faktor doch der ausschlaggebendste und dadurch der Hauptschuldige an Versagern bei dieser Therapie. Die Richtigkeit dieser im Gegensatz zu einigen früheren Literaturangaben stehenden Behauptung, die die mangelnde Resorption als den Hauptfaktor für die Versager hinstellt, wurde vor allem durch die guten Ergebnisse der Oraltherapie mit Penicillin V, die auch unter den ungünstigsten Verhältnissen eintreten, bewiesen.

Wie ebenfalls in der Einleitung zum I. Teil[1] zitiert, ist erst durch die Entwicklung des säurestabilen Penicillin V durch *Brandl* und *Margreiter* die Oraltherapie auf sichere Füße gestellt worden. Wird diese Therapie

mit reiner PenicillinV-Säure angewandt, so liegen die Verhältnisse sehr einfach: Die V-Säure ist schon in reinem Wasser nur gering und bei tieferen pH-Werten noch weniger löslich und weist, im Gegensatz zur amorphen Penicillin G-Säure, eine große Säurestabilität auf. Sie passiert unzerstört den Magen und wird im alkalischen Milieu des Darmes rasch gelöst und weitestgehend resorbiert. Bei den DBED-Penicillin V-Salzen, die, im Gegensatz zur V-Säure, auch eine Verabreichung in einer haltbaren Suspensionsform (Sirup usw.) gestatten, liegen die Verhältnisse etwa so: Ganz ähnlich wie beim DBED-Penicillin G löst sich ein Teil des Salzes oder auch die Gesamtmenge im Magen auf und wird daher mehr oder minder in feste säurestabile PenicillinV-Säure umgewandelt, wie unsere obigen Versuche zeigten. Im Darm findet dann wieder eine rasche Lösung der unzersetzten Säuren und eventuell des noch vorhandenen unzersetzten Salzes (Tabelle 14; Löslichkeitswerte um 8,0) statt, so daß die Blutspiegelwerte meist fast ebenso gut sind wie mit der freien Penicillin-V-Säure.

Die geringen Aktivitätsverluste beim DBED-Penicillin V im Vergleich zum Procain-Penicillin G und auch DBED-Penicillin G in den tiefen pH-Gebieten sind aus Tabelle 18 ersichtlich. Wegen der Säurebeständigkeit werden hier auch wesentlich niedrigere Dosierungen als bei den G-Salzen (z. B. 100000 Einheiten alle 4 Stdn.) gewählt. Solche Dosierungen gewähren auch eine weitgehende Resorption im Dünndarm, während oft höhere Dosierungen zu keiner vollständigen Resorption führen und mehr oder minder große Anteile unresorbiert in die unteren Darmpartien gelangen und dort zerstört werden. Auch kann hier, ebenso wie bei der V-Säure, die Einnahme bei oder nach Mahlzeiten erfolgen, weil hier die hierdurch bedingte längere Verweilzeit im Magen, die mitunter tieferen pH-Werte usw. nicht zu fürchten sind.

Bei dem wasserlöslichen AlkalipenicillinV-Salz, das erstmalig von *Behrens*[10] hergestellt wurde, liegen die Verhältnisse interessanterweise etwas anders. Hier treten, im Gegensatz zu den Verhältnissen beim schwer wasserlöslichen DBED-Penicillin V, bei Ansäuerung leichter Übersättigungserscheinungen der freien Säure auf, so daß die Zerstörung im Magen doch etwas größer ist als bei der Therapie mit PenicillinV-Säure oder DBED-Penicillin V-Salz. Das gelöste Penicillin V-Kation weist zwar eine wesentlich höhere Säurestabilität als das PenicillinG-Kation auf, doch ist diese aus leicht erklärlichen Gründen nicht so groß wie die der festen, praktisch wasserunlöslichen PenicillinV-Säure. Auf diese Umstände weisen *Brandl* und Mitarb.[11] und *Spitzy*[12] hin. Gewisse im Magensaft

[10] *O. K. Behrens* et al., U. S. P. 2479295, Example 18.

[11] *E. Brandl, M. Giovannini* und *H. Margreiter*, Wien. med. Wschr. **103**, 602 (1953).

[12] *K. H. Spitzy*, Wien. med. Wschr. **105**, 469 (1955).

vorhandene Schutzkolloide scheinen solche Übersättigungszustände zu begünstigen. Auch beim Procain-Penicillin G, das eine größere Wasserlöslichkeit aufweist als die anderen oben besprochenen Basenpenicilline, scheinen sich, wie aus Tabellen 1 und 2 hervorgeht, solche Übersättigungsphänomene leichter auszubilden und zu erhalten. Aus diesem Grunde sind auch, wie verschiedene Blutspiegeluntersuchungen zeigten, die Blutspiegelwerte nach der Oraltherapie mit wasserlöslichen Alkalisalzen des Penicillin V oft nicht unwesentlich schlechter als mit Penicillin V-Säure oder DBED-Penicillin V.

Ähnliche Verhältnisse wie beim Penicillin V scheinen auch beim Penicillin P vorzuliegen. Auch hier ist die freie, schwer wasserlösliche, kristallisierte Penicillin P-Säure weitgehend säurestabil. Die Ergebnisse nach der Oraltherapie mit Penicillin P bzw. DBED-Penicillin P scheinen allerdings nicht so gut zu sein wie mit Penicillin V und DBED-Penicillin V.

Zusammenfassung.

1. Es wird in verschiedenen pH-Gebieten bei den Temperaturen 24° C und 37° C die Löslichkeit verschiedener Salze der Basen Novocain (Procain), N-Benzyl-β-phenyläthylamin und Dibenzyläthylendiamin mit den Penicillinen G, V (Phenoxymethylpenicillin) und P (Kresoxymethylpenicillin) bestimmt und mit den berechneten Werten verglichen; die hierzu benutzten Formeln wurden in einem gesonderten Teil I [Mh. Chem. 86, 767 (1955)] entwickelt. In den pH-Gebieten mit einem Bodenkörper (Salz) herrscht im allgemeinen gute bis hinreichend gute Übereinstimmung; bei hohen pH-Werten sind die beobachteten Löslichkeiten oft höher als die berechneten, weil die Penicillinsalze hier schon eine teilweise Zersetzung erfahren. Bei den tiefen pH-Werten, bei welchen schon freie Penicillinsäure ausgefallen ist, ist die berechnete Löslichkeit ausnahmslos größer als die beobachtete, weil die an der Oberfläche der Salzkristalle ausgefallene Penicillinsäure jedenfalls die Erreichung eines Lösungsgleichgewichtes zwischen Salz und Wasser unterbindet. Bei dem nicht säurestabilen Penicillin G wirkt sich hier außerdem die teilweise Zersetzung des Penicillins gleichgewichtsstörend aus.

2. Im Hinblick auf die Verwendung verschiedener dieser Basensalze in der oralen Penicillintherapie wurde die Erklärung dafür gegeben, daß die Penicillin G-Salze, auch wenn sie weitgehend wasserunlöslich sind, meist schlechte therapeutische Ergebnisse zeitigen: Bei den tiefen pH-Werten und der Temperatur von 37° C werden sie nämlich zur Gänze oder zum großen Teil gelöst, wobei dann der in Lösung befindliche Teil oder die ausgefällte, amorphe Penicillin G-Säure größtenteils zersetzt wird, wodurch biologisch unwirksame Körper entstehen. Es ist daher klar, daß auch mit diesen Salzen oft nicht bessere Ergebnisse bei der

Oraltherapie erzielt werden als mit den wasserlöslichen Alkalisalzen des Penicillin G.

Bei den schwerwasserlöslichen Salzen der säurestabilen Penicillin V- und Penicillin P-Säure tritt diese Lösung und Ausfällung der freien Penicillinsäure zwar auch ein, doch bleibt diese biologisch aktiv und wird dann im Darmtrakt gemeinsam mit dem eventuell noch vorhandenen, unzersetzten Salz resorbiert, wobei bei der vorgeschriebenen Dosierung gute Blutspiegelwerte und entsprechend gute therapeutische Ergebnisse erzielt werden.

3. Mit Hilfe von orientierenden Versuchen wird die starke Aktivitätsabnahme, die das Procain-Penicillin G und auch das Dibenzyläthylendiamin-Penicillin G bei Körpertemperatur und den tiefen pH-Werten, die auch im Magen herrschen, erleiden, bewiesen. Demgegenüber zeigten die DBED-Salze des Penicillin V und Penicillin P nur geringfügige Aktivitätseinbußen. Das wasserlösliche Alkalisalz des Penicillin V zeigt hingegen wieder eine etwas größere Aktivitätsabnahme und es werden die Gründe angegeben, die hier wahrscheinlich ausschlaggebend sind.

Die zur Herstellung einzelner Basenpenicilline benötigten Basen, wie N-Benzyl-β-phenyläthylamin bzw. Dibenzyläthylendiamin, wurden uns in freundlicher Weise von den Firmen Glaxo-Laboratories, Ltd., Greenford, Middlesex bzw. Wyeth-Laboratories, Inc., West Chester, zur Verfügung gestellt und es sei an dieser Stelle hierfür der herzlichste Dank ausgesprochen.

DK-Messungen an assoziierenden Substanzen.

(Zugleich VII. Mitteilung zur Berechnung der Molpolarisation[1].)

Von

J. Schurz, H. Koren* und E. Treiber.**

Aus dem Institut für theoretische und physikalische Chemie der Universität Graz.

Mit 3 Abbildungen.

(Eingelangt am 27. Oktober 1955.)

Es werden die Ergebnisse von DK-Messungen an p-Dichlorbenzol, symm. Tinitrobenzol, 4,4′-Dioxydiphenyl, 2-Äthylhexansäure, 3-Methyl-5-dimethylhexansäure und Äthyllactat mitgeteilt und im Hinblick auf zu erwartende Assoziationsphänomene bei diesen Substanzen diskutiert.

Einleitung.

Im folgenden sollen kurz Meßergebnisse von DK-Messungen an einigen Substanzen wiedergegeben werden, die vor längerer Zeit am hiesigen Institut ausgeführt wurden[2, 3]. Da diese Mitteilung nur die vorläufige Bekanntgabe unserer Meßresultate bezweckt, haben wir auf eine ausführliche Diskussion an dieser Stelle verzichtet; es ist jedoch beabsichtigt, eine eingehende Auswertung der hier mitgeteilten Experimente später nachzutragen.

Alle untersuchten Stoffe sind solche, bei denen eine Assoziation, und zwar in verschiedenem Ausmaß, möglich und wahrscheinlich ist. Bekanntlich sind es heute gerade solche Probleme, die man mit Hilfe

* Gegenwärtige Anschrift: J. P. Bemberg A. G., Wuppertal-Oberbarmen.

** Gegenwärtige Anschrift: Cellulosaindustriens Centrallaboratorium, Stockholm Ö.

[1] *E. Treiber* und Mitarb. in: I. Mh. Chem. **80**, 481 (1949); II. Mh. Chem. **81**, 627 (1950); III. Z. Naturforsch. **5** a, 208 (1950); IV. Mh. Chem. **82**, 32 (1951); V. Mh. Chem. **81**, 1147 (1950); VI. Z. Naturforsch. **6** a, 206 (1951).

[2] *H. Koren*, Diss. Universität Graz (1950).

[3] *J. Schurz*, Diss. Universität Graz (1951).

von DK-Messungen zu lösen versucht; jedoch sind hierbei die Anforderungen an die Meßgenauigkeit wesentlich höher als bei Klärung einfacher Strukturprobleme. Die dazu nötigen Vorarbeiten, wie Bau einer empfindlichen Meßapparatur[2], Erstellung von verläßlichen Eichwerten[2, 4], Berücksichtigung der Ultrarotglieder[5] sowie Erweiterung der *Debye-Clausius-Masotti*-Beziehung[6] wurden schon in früheren Arbeiten des Institutes gegeben. Besonders die in der VI. Mitteilung gemachten theoretischen Ansätze erlauben nun die Behandlung solcher Fragen in verdünnten Lösungen ohne Heranziehung der *Onsager*schen oder *Kirkwood*schen Theorien, deren Vorteile auch auf einem anderen Gebiet (konzentrierte Lösungen, dipolmomentbehaftete Lösungsmittel) liegen. Somit sollen hier einige weitere Resultate mitgeteilt werden, und zwar Messungen an p-Dichlorbenzol[2], sym. Trinitrobenzol[2], 4,4′-Dioxydiphenyl[2] sowie an 2-Äthylhexansäure[3], 3-Methyl-5-dimethylhexansäure[3] und Äthyllactat[3]. Alle Messungen wurden bei 20° C durchgeführt. Die verwendeten Symbole sowie die Auswertung sind analog zu unseren älteren Arbeiten[5].

I. Die Beeinflussung der Polarisation durch Assoziation.

Besitzen die zu Assoziaten zusammentretenden Moleküle keine oder vernachlässigbar kleine Partialmomente, so ist als maßgeblicher Effekt der zwischenmolekularen Bindung der Dispersionseffekt anzusehen. Aus Polarisationsmessungen werden sich bei Assoziationen dieser Art nur in den wenigsten Fällen Einblicke ergeben, da die durch diese Form der Bindung verursachte Änderung der Polarisation äußerst gering ist und daher eine besonders hohe Meßgenauigkeit erfordert. Für den Fall, daß die zu Übermolekülen zusammentretenden Einzelmoleküle polare Gruppen besitzen, hat *Briegleb*[7] folgendes Schema gegeben:

Besitzen die in Verbindung tretenden Moleküle eine polare Gruppe P_1 und einen polarisierbaren unpolaren Molekülteil M_1, so sind folgende Möglichkeiten der Zusammenlagerung gegeben:

a) Die Moleküle treten unter Absättigung ihrer polaren Gruppen zusammen $M_1 P_1 — P_2 M_2$.

b) Die unpolaren polarisierbaren Molekülteile M lagern sich durch Dispersionskräfte zusammen $P_1 M_1 — M_2 P_2$.

c) Es tritt Ankoppelung durch „Aufpolarisierung" der polarisierbaren Gruppe M ein $M_1 P_1 — M_2 P_2$. Solche Verbindungen sind besonders dann zu erwarten, wenn P_1 eine oder mehrere im Vergleich zu P_2 starke Dipolgruppen darstellt und die Gruppe M_2 stark polarisierbar ist.

---

[4] *E. Treiber, J. Schurz* und *H. Koren*, Mh. Chem. **82**, 32 (1951).
[5] *E. Treiber, H. Koren* und *J. Schurz*, Z. Naturforsch. **5** a, 208 (1950).
[6] *H. Koren* und *E. Treiber*, Z. Naturforsch. **6** a, 206 (1951).
[7] *G. Briegleb*, Zwischenmolekulare Kräfte. Karlsruhe. 1949.

Die Wasserstoffbrücke als häufig anzutreffende Bindungsart ist nach den neuesten Anschauungen als eine Überlagerung mehrerer Effekte[7] zu betrachten, wobei der Dipol-Dipoleffekt der wesentlichste ist. In allen diesen Fällen ist durch die Bildung von Übermolekülen eine Änderung der Molpolarisation zu erwarten.

Aus der mittleren Zähligkeit z und den Molpolarisationen P_i der verschiedenen i-Sorten von Übermolekülen, deren jeweilige Anzahl durch ihre Molenbrüche x_i gegeben ist, läßt sich, wie der eine von uns zeigen konnte[2], die meßbare Molpolarisation $\bar{P}$ der Lösung ausdrücken nach:

$$\bar{P} = x_L P_L + \frac{x_s}{z} \cdot \frac{\Sigma x_i P_i}{\Sigma x_i}, \quad \text{wobei } z = \frac{\Sigma_i x_i}{\Sigma x_i} \text{ und } \bar{P}_i = \frac{\Sigma x_i P_i}{\Sigma x_i}.$$

(Der Index L bezieht sich auf das Lösungsmittel.)

In dieser Gleichung sind alle Größen mit Ausnahme des Quotienten $\bar{P}_i/z$ durch Meßwerte gegeben. Aus der gefundenen Beziehung lassen sich nun folgende Aussagen machen:

a) Aus Messungen der Molpolarisation allein können allgemein keine konkreten Aussagen über Assoziationserscheinungen gemacht werden, falls nicht a priori-Annahmen über die mittlere Zähligkeit z (durch Annahmen über die Gleichgewichtskonstanten) oder aber über die Größe der Molpolarisation der Übermoleküle gemacht werden. Die Molpolarisation der einfachen Moleküle kann man bekanntlich durch Extrapolation auf unendliche Verdünnung bestimmen.

b) Im Falle unpolarer Substanzen, bei welchen die P_i-Werte nur sehr wenig vom Ausdruck $(i \cdot P_s)$ verschieden sein werden, ist nur bei sehr großer Meßgenauigkeit ein erkennbarer und diskutierbarer Effekt zu erwarten.

II. Messungen an einigen assoziierenden Substanzen.

1. p-Dichlorbenzol in Tetrachlorkohlenstoff.

$$P_s = 37{,}01.$$

Die Resultate sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Substanz stellt ein Beispiel dar für Assoziation bei Betätigung von Partialmomenten, wobei sowohl beim Monomeren wie bei den Assoziaten höherer Zähligkeit das Gesamtmoment Null ist. Die Abweichungen im Verlauf der Polarisation, die in der Gegend der Sättigung in Tetrachlorkohlenstoff auftreten, sind jedoch zu unsicher, um einwandfreie Rückschlüsse auf den Assoziationsmechanismus zu ziehen. Für derartige Probleme müßte noch die 5. Dezimale in ε erfaßbar sein.

Tabelle 1. p-Dichlorbenzol in Tetrachlorkohlenstoff.

x_S	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{\varrho}$	$\bar{P}$
0,00000	2,2358	1,5943	$28,15_1$
0,03680	$2,243_7$	1,5807	$28,47_6$
0,06928	$2,250_7$	1,5686	$28,76_8$
0,17136	$2,272_7$	1,5327	$29,66_9$
0,19219	2.277_1	1,5250	$29,86_1$
0,20617	$2,280_7$	1,5200	$30,00_2$
0,28392	$2,296_9$	1,4951	$30,66_5$
0,31464	$2,303_7$	1,4863	$30,91_6$
0,34658	$2,310_3$	1,4776	$31,16_2$

2. Symm. Trinitrobenzol in Benzol.

$$P_s = 53{,}50,\ R_{\infty,s} = 40{,}0,\ \mu' = 0{,}80.$$

Die Resultate sind in Tabelle 2 angegeben. Hier sollte der Mechanismus der Assoziation festgestellt und geprüft werden, ob ein Assoziationsgleichgewicht mit einer Molekülverbindung mit dem unpolaren Lösungsmittel besteht und ob dieser Molekülverbindung ein Moment zukommt. Aus den Meßergebnissen unter Hinzuziehung von Resultaten aus Messungen der UV-Absorption (vgl. Abb. 1) kann der Schluß gezogen werden, daß das beobachtete Moment von 0,80 Debye der Molekülverbindung zuzuschreiben ist. Es scheint hier das Gleichgewicht ganz zugunsten der Molekülverbindung verschoben zu sein, so daß praktisch die Molekülverbindung selbst zur Messung kommt. Bemerkenswert ist der Umstand, daß beide unpolaren Komponenten durch Deformierung der Elektronenwolken polare Komplexe liefern.

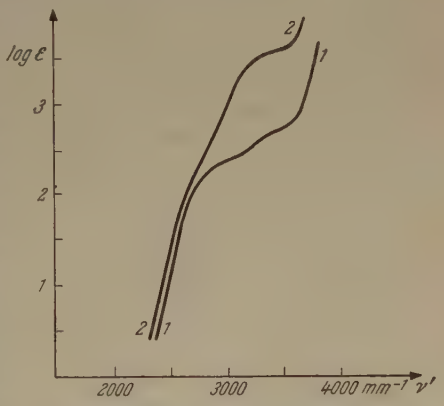


Abb. 1. UV-Spektren von 1: s. Trinitrobenzol in CCl_4, 2: s. Trinitrobenzol in Benzol.

3. 4,4′-Dioxydiphenyl in 1,4-Dioxan.

$$P_s = 225{,}3,\ R_{\infty,s} = 61{,}2,\ \mu' = 2{,}79.$$

Resultate siehe Tabelle 3. Bei dieser Substanz ist größere Kettenassoziation unter Betätigung von Wasserstoffbrücken zu erwarten. Die Auswertung der Meßergebnisse legt den Schluß nahe, daß die Situation durch zusätzliche stärkere Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel

Tabelle 2. Symm. Trinitrobenzol in Benzol.

$x_S \cdot 10^3$	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{\varrho}$	$\bar{n}$ $\lambda = 5790$ Å	$\bar{P}$
0,000	2,2825	0,8779	2,2553	$26{,}64_4$
1,988	2,2846	0,8802	2,2561	$26{,}69_6$
3,064	2,2859	0,8815	2,2565	$26{,}72_7$
4,284	2,2875	0,8829	2,2570	$26{,}76_0$
6,315	2,2894	0,8852	2,2578	$26{,}81_2$
8,419	2,2917	0,8877	2,2586	$26{,}86_8$
10,23	2,2940	0,8898	2,2593	$26{,}92_1$
12,63	2,2966	0,8925	2,2603	$26{,}98_7$
17,48	2,3015	0,8982	2,2622	$27{,}10_5$

Dioxan noch weiter kompliziert wird. Die Messung der UV-Absorption (Abb. 2) spricht ebenfalls für diese Annahme. Die Berechnung des unkorrigierten Dipolmomentes ergab den Wert 2,79. Dieser Wert erscheint auch unter Berücksichtigung des Ultrarotgliedes gegenüber dem theoretisch errechenbaren etwas zu hoch zu liegen, was wohl auf die erwähnte starke Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel zurückzuführen sein dürfte. Eine nähere Diskussion der für die Assoziation charakteristischen Größe $\bar{P}_s/z$ wurde aus ebendiesen Ursachen zunächst zurückgestellt.

Tabelle 3. 4,4'-Dioxydiphenyl in 1,4-Dioxan.

$x_S \cdot 10^3$	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{\varrho}$	$\bar{n}$ $\lambda = 5790$ Å	$\bar{P}$
0,000	2,2847	1,0342	2,0234	$25{,}54_3$
1,112	2,2981	1,0343	2,0249	$25{,}75_9$
2,33	2,3128	1,0345	2,0265	$25{,}99_1$
4,36	2,3357	1,0351	2,0292	$26{,}34_8$
5,75	2,3527	1,0357	2,0311	$26{,}59_2$
8,06	2,3765	1,0371	2,0341	$26{,}95_5$
11,92	2,4145	1,0404	2,0393	$27{,}49_3$
14,58	2,4389	1,0434	2,0428	$27{,}81_4$

4. 2-Äthylhexansäure in Tetrachlorkohlenstoff.

$$P_s = 53{,}1,\ R_{\infty,s} = 39{,}5,\ \mu' = 0{,}81.$$

3-Methyl-5-dimethylhexansäure in Tetrachlorkohlenstoff.

$$P_s = 58{,}0,\ R_{\infty,s} = 42{,}9,\ \mu' = 0{,}85.$$

Resultate siehe Tabellen 4 und 5. Man kann annehmen, daß die Karbonsäuren in der bekannten Weise über Wasserstoffbrücken dimerisiert sind (Chelatbildung) und es erschien daher von Interesse zu unter-

suchen, ob bei hoher Verdünnung auch höhere Fettsäuren, zumal verzweigte (in denen sich Abschirmeffekte bemerkbar machen könnten), in der dimeren Form vorliegen. Die Auswertung der Meßergebnisse zeigt aber, daß bereits bei sehr hoher Verdünnung Doppelmoleküle vorliegen, so daß lediglich das Moment des Dimeren bestimmbar ist. Die

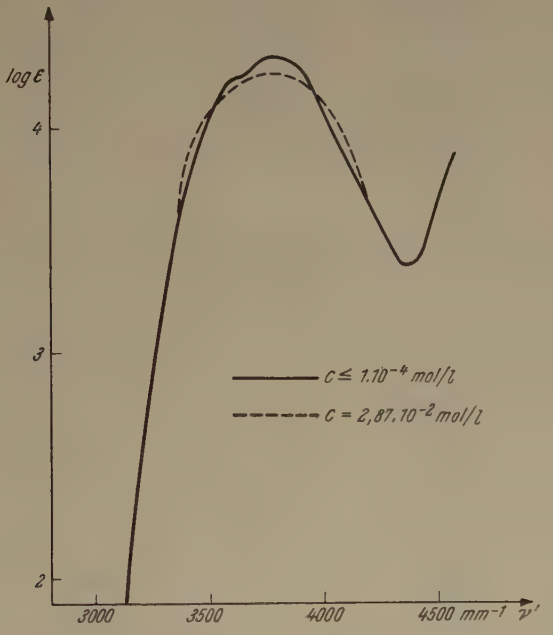


Abb. 2. UV-Spektrum von 4,4'-Dioxydiphenyl in 1,4-Dioxan.

erhaltenen Werte für das Dipolmoment (2-Äthylhexansäure 0,81 und 3-Methyl-5-dimethylhexansäure 0,85) fügen sich befriedigend in die Reihe der Momentwerte dimerer Fettsäuren ein, wie folgende Tabelle zeigt:

	$\mu_{monomer}$	μ_{dimer}
Ameisensäure	1,51	1,45
Essigsäure	1,73	1,04
Propionsäure	1,71	0,88
Buttersäure	—	0,93
Valeriansäure	—	0,89
n-Heptansäure	—	0,88

Der größere Wert der Nonansäure (3-Methyl-5-dimethylhexansäure) ist durch die starke Asymmetrie in der Verzweigung befriedigend erklärbar.

Tabelle 4. 2-Äthylhexansäure in Tetrachlorkohlenstoff.

x_S	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{n}^2_{NaD}$	$\bar{v}$	$\bar{P}$
0,00555326	2,23894	2,130257	1,587613	28,31
0,0119960	2,24164	2,130645	1,57997	28,48
0,0145297	2,24278	2,13111	1,577021	28,55
0,0215594	2,244091	2,12971	1,566898	28,74
0,0352937	2,247337	2,126340	1,554543	29,00
0,0480895	2,25189	2,12542	1,539913	29,32
0,0550906	2,25431	2,12276	1,532737	29,49
0,109658	2,26961	2,11557	1,477401	30,75
0,159989	2,28825	2,10823	1,429013	32,01
0,202649	2,31401	2,10128	1,389165	33,30

Tabelle 5. 3-Methyl-5-dimethylhexansäure in Tetrachlorkohlenstoff.

x_S	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{n}^2_{NaD}$	$\bar{v}$	$\bar{P}$
0,0106575	2,24182	2,13076	1,581763	28,48
0,0144469	2,24278	2,12965	1,575555	28,61
0,0201573	2,24564	2,12846	1,567842	28,81
0,0258717	2,24658	2,12742	1,561613	28,94
0,0299557	2,24848	2,12625	1,556097	29,07
0,0554386	2,25692	2,12189	1,526128	29,81
0,0764033	2,26339	2,11750	1,499911	30,46
0,144392	2,28413	2,10930	1,427627	32,431
0,191367	2,31086	2,10288	1,382242	34,03
0,218223	2,31837	2,09945	1,355513	34,86

5. Äthyllaktat in Benzol.

$$P_s = 139{,}9,\ R_{\infty,s} = 27.28,\ \mu' = 2{,}32.$$

Resultate siehe Tabelle 6. Im Gegensatz zu den Karbonsäuren besitzt Äthyllaktat nur eine schwache Wasserstoffbrücke, so daß Aussicht vorhanden war, die mit steigender Konzentration ebenfalls ansteigende Assoziation zu beobachten. Die Meßresultate zeigen eindeutig eine mit steigender Konzentration ansteigende Assoziation, die besonders ab Molenbruch $x_s = 0.02$ sehr deutlich in Erscheinung tritt (Abb. 3). Aus den Messungen bei niedriger Konzentration, die im wesentlichen dem Polarisationsverlauf der monomeren Verbindung entsprechen, kann deren Moment zu $\mu' = 2.32$ bestimmt werden. Der Wert erscheint plausibel, wenn man bedenkt, daß Äthylpropionat ein μ' von 1.74 besitzt und durch die zusätzliche OH-Gruppe beim Übergang von der Propionsäure zur Milchsäure das Moment zweifellos eine Vergrößerung erfahren muß.

Darstellung der Substanzen, Reinigung der Lösungsmittel.

p-Dichlorbenzol war ein Merck-Präparat und wurde durch mehrmaliges vorsichtiges Sublimieren gereinigt. Schmp. 59°.

Symm. Trinitrobenzol wurde hergestellt, indem zuerst Dinitrotoluol zum Trinitrotoluol aufnitriert, dieses mit Chromsäure zur Trinitrobenzoesäure oxydiert und letztere schließlich durch Kochen mit Wasser dekarboxyliert wurde. Dabei scheidet sich das Trinitrobenzol bereits in sehr reinen Kristallen ab, die durch Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser völlig gereinigt wurden.

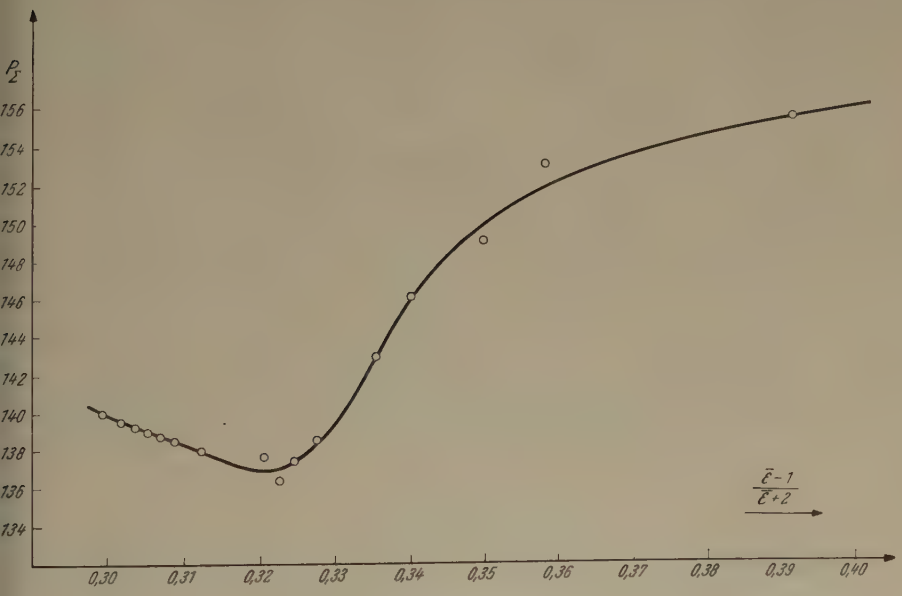


Abb. 3. Äthyllaktat in Benzol.

Schmp. 122°. [Einige Vorsicht ist bei der Oxydation des TNT (Trinitrotoluol) wegen dessen bekannten explosiven Eigenschaften notwendig!]

4,4'-Dioxydiphenyl wurde aus Benzidin durch Diazotieren und Verkochen zum Phenol hergestellt. Die Reinigung erfolgte durch mehrmaliges Umkristallisieren mit Tierkohle aus Alkohol-Wasser, Vakuumsublimation und nochmaliges Umkristallisieren. Schmp. 272°.

2-Äthylhexansäure (Sdp. 144,5 bis 145° bei zirka 40 Torr, $n_{NaD} = 1{,}4256$).

3-Methyl-5-dimethylhexansäure (Sdp. 139,4 bis 139,9° bei zirka 30 Torr, $n_{NaD} = 1{,}4295$).

Die Reinigung der beiden Karbonsäuren (von der Fa. Carbid & Carbon zur Verfügung gestellt) erfolgte folgendermaßen: Ansäuern mit einigen Tropfen Schwefelsäure, 5maliges Schütteln mit Permanganatlösung (bis keine Entfärbung mehr erfolgt), Abfiltrieren, 2mal Digerieren mit Aktivkohle bei 50° und nochmaliges Filtrieren. Anschließend 2mal Vortrocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat, über Nacht über frisch entwässertem Natriumsulfat

Tabelle 6. Äthyllaktat in Benzol.

x_S	$\bar{\varepsilon}$	$\bar{n}^2_{NaD}$	$\bar{\varrho}$	$\overline{P}$
0,00201361	2,29691	2,25282	0,87901	26,85
0,00349311	2,30750	2,25209	0,87925	27,01
0,00499330	2,31824	2,25145	0,87949	27,18
0,00633667	2,32785	2,25052	0,87970	27,33
0,00814456	2,34079	2,25018	0,87998	27,53
0,0114953	2,36477	2,24873	0,88051	27,90
0,0137615	2,38139	2,24775	0,88087	28,14
0,0180976	2,41308	2,24580	0,88165	28,63
0,0203627	2,42788	2,24471	0,88215	28,85
0,0218868	2,44049	2,24403	0,882304	29,04
0,0243561	2,46156	2,24280	0,882736	29,35
0,0299753	2,51395	2,24045	0,883647	30,10
0,0324936	2,54272	2,23944	0,884156	30,50
0,0395901	2,61161	2,23620	0,885252	31,46
0,0448748	2,67390	2,23401	0,886168	32,29
0,0702093	2,92650	2,22414	0,890548	35,53
0,0762459	3,00864	2,22193	0,891836	36,49

stehen lassen und dann im Vak. destillieren. Die Substanzen sind völlig farb- und geruchlos.

Äthyllaktat war ein analysenreines Präparat von C. H. Boehringer & Sohn und wurde keiner weiteren Reinigung unterzogen. Sdp. 154°. Dichte 1,0295, $n_{NaD} = 1{,}4127$. (Alle angegebenen Daten gelten bei 20°.)

Lösungsmittel.

Benzol wurde über wasserfreiem Aluminiumchlorid destilliert und hinterher 2 Stdn. mit HgO und Essigsäure gekocht. Dann wurde es gewaschen und mit Kalilauge, mehrmals mit konz. Schwefelsäure und nochmals mit Kalilauge geschüttelt, über wäßr. $HgSO_4$ destilliert und zuletzt über Natrium rektifiziert.

Tetrachlorkohlenstoff wurde mit alkohol. Kalilauge, mit konz. Schwefelsäure und mit Bikarbonat mehrmals in der obigen Reihenfolge geschüttelt, über $CaCl_2$ getrocknet und fraktioniert.

1,4-Dioxan wurde mit 37%igem HCl und Wasser (1 l Dioxan, 12 ccm 37%iges HCl, 100 ccm Wasser) unter Durchleiten von Stickstoff 5 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde bis zur Sättigung mit festem KOH versetzt und geschüttelt. Nach mehrmaligem Schütteln mit KOH wurde über Natrium destilliert und anschließend über Magnesiumspänen und Sulfanilsäure rektifiziert. Das erhaltene Produkt wurde mehrmals ausgefroren.

Unserem Institutsvorstand, Herrn Prof. Dr. *O. Kratky*, danken wir für viele Diskussionen und sein förderndes Interesse an dieser Arbeit, den Firmen Carbide & Carbon sowie C. H. Boehringer & Sohn für die freundliche Überlassung von Substanzen.

Papierchromatographie der Pyridinmono- und -dicarbonsäuren sowie einiger Alkylpyridine*.

Von

Friedrich Kuffner und **Norbert Faderl.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 20. Oktober 1955.)

Die Papierchromatographie der Pyridinmono- und -dicarbonsäuren wurde durch Einführung einer größeren Anzahl von Lösungsmittelgemischen so weit ausgearbeitet, daß jede dieser Säuren mit Sicherheit identifiziert werden kann. Es ist jetzt möglich, Oxydationen von Alkylpyridinen mit 1 bis 2 mg (mittels Permanganat) durchzuführen und in der Oxydationsflüssigkeit ohne weitere Isolierungs- oder Reinigungsmaßnahmen unmittelbar die vorhandenen Pyridincarbonsäuren zu identifizieren.

Versuche, einige Alkylpyridine direkt, also ohne Oxydation, papierchromatographisch zu trennen, zeigten positive Ergebnisse.

Carbonsäuren haben ganz allgemein Bedeutung für Fragen der Konstitutionsermittlung, da sie als Endprodukte der Oxydation auftreten, in geeigneten Fällen auch als Produkte der Hydrolyse; dies gilt natürlich im Bereich der Pyridinderivate auch für die Mono- und Dicarbonsäuren mit Pyridinringsystem.

Arbeitet man mit kleinen oder sehr kleinen Mengen der zu untersuchenden Substanzen, so ist die Papierchromatographie ein wertvolles Hilfsmittel zur Identifizierung kleinster Mengen, doch ist diese Methodik einerseits wegen ihrer Einfachheit und der Sicherheit ihrer Aussagen gerade im Pyridingebiet, anderseits wegen der relativ umständlichen Isolierung und Identifizierung gewisser Pyridinpolycarbonsäuren auch dann von Vorteil, wenn die Mengenfrage keine entscheidende Rolle spielt.

Versuche, Alkylpyridine durch Oxydation zu Pyridincarbonsäuren und deren papierchromatographische Untersuchung nachzuweisen und

* Die hier veröffentlichten Ergebnisse wurden, soweit jeweils schon vorhanden, in Vorträgen bei der Hauptversammlung des Vereines Österr. Chemiker in Klagenfurt (20. September 1954) bzw. beim XIV. Kongreß für reine und angewandte Chemie in Zürich (26. Juli 1955) mitgeteilt.

zu identifizieren, liegen von *D. Jerchel* und *W. Jacobs*[1] vor, außerdem haben sich mehrere Autoren[2] mit der Papierchromatographie von Nicotinsäure, Isonicotinsäure und von Amidoderivaten dieser Säuren befaßt. Die Arbeit von *Jerchel* und *Jacobs* löst die Frage nicht völlig, denn einerseits verwenden diese Autoren ein einziges Lösungsmittelgemisch, das auch für andere Körperklassen bewährte sec.-Butylalkohol : Ameisensäure : Wasser = 15 : 3 : 2 (von uns der Kürze halber in dieser Arbeit als A 1 bezeichnet), anderseits ist die Pyridin-3,5-dicarbonsäure gar nicht untersucht worden; auch liegen die R_f-Werte einiger Säuren, welche die dort angewandten Farbreaktionen zum Teil in ähnlicher Weise geben, ziemlich nahe beieinander.

Wir haben deshalb eine größere Anzahl von Lösungsmittelgemischen, ein- und zweiphasigen, sauren und basischen, untersucht, so daß durch Verwendung mehrerer R_f-Werte sowohl der absolute Beweis, daß eine Pyridincarbonsäure, als auch der Identitätsbeweis, welche Pyridincarbonsäure vorliegt, geliefert werden kann. Auf Methylpyridin-carbonsäuren sind wir nicht eingegangen, da es nach unseren Erfahrungen möglich ist, diese zu den entsprechenden Dicarbonsäuren restlos weiterzuoxydieren.

Einige der verwendeten Lösungsmittel geben für einzelne Pyridincarbonsäuren so charakteristische R_f-Werte, daß diese Isomeren damit eindeutig identifiziert werden können, in anderen Fällen kann ein zweidimensionales Papierchromatogramm, z. B. mit den Gemischen** C 5 + C 6, C 5 + B 1 oder C 3 + B 3, herangezogen werden. Wir kamen übrigens meistens mit einfacheren Mitteln aus.

Die unsubstituierten Pyridincarbonsäuren können nämlich durch zwei Farbreaktionen scharf in zwei Gruppen eingeteilt werden, wobei die eine Gruppe, deren gemeinsames konstitutives Merkmal (mindestens) eine Carboxylgruppe in α-Stellung ist, mit Fe^{++}-Ion gelbe Farbtöne gibt, während die andere Gruppe, welche also keine substituierte α-Stellung aufweist, mit Hilfe von Bromcyan unter den von uns angegebenen Bedingungen Farbreaktion gibt[3]; diese beiden Farbreaktionen[5] schließen einander im Bereich der von uns untersuchten Säuren aus (Tabelle 1).

[1] *D. Jerchel* und *W. Jacobs*, Angew. Chem. **65**, 342 (1953).

[2] *E. Leifer, W. H. Langham, J. F. Nye* und *H. K. Mitchell*, J. Biol. Chem. **184**, 589 (1950). — *E. Kodicek* und *K. K. Reddi*, Nature **168**, 475 (1952). — *Ch. F. Huebner*, Nature **167**, 119 (1951); **173**, 645 (1954).

** Erläuterung dieser Kurzzeichen s. Liste im experimentellen Teil.

[3] Die *König*sche Reaktion ist sehr pH-abhängig[4]. Wir haben deshalb nach Besprühen mit Benzidinlösung nochmals in einen mit Bromcyankristallen beschickten Zylinder eingehängt. Unter diesen Bedingungen reagiert nicht nur die Nicotinsäure[1], sondern auch Isonicotinsäure, Pyridin-3,4- und (schwächer!) -3,5-dicarbonsäure.

[4] *M. Strell, W. B. Braunbruck, W. F. Fühler* und *O. Huber*, Ann. Chem. **587**, 177 (1954). — *H. C. Goldthorpe* und *D. Tippit*, Analyt. Chemistry **23**,

Die Erfassungsgrenze der *König*schen Bromcyanreaktion liegt um etwa 2 Größenordnungen günstiger (bei 0,02 γ) als die der Reaktion auf α-Carboxylgruppen. Wenn dies unerwünscht ist, kann man, wie auch *Jerchel* und *Jacobs*[1] beschreiben, Indikatoren heranziehen; im Tropaeolin 00 fanden wir einen Indikator, der mit den schwächer sauren Monocarbonsäuren (isoelektrischer Punkt: 3,2 bzw. 3,4 bzw. 3,6)[6] nicht umschlägt, wenn er sorgfältig auf sein Umschlagsintervall eingestellt war, während er Dicarbonsäuren anzeigt.

Statt des von *Jerchel* und *Jacobs* angewandten Fluoreszeins haben wir zur Sichtbarmachung durch Fluoreszenzlöschung unter der Analysenquarzlampe das 4-Methylumbelliferon[7] angewandt; dieser Fluoreszenzindikator hat eine etwas höhere Empfindlichkeit, ein für die Pyridinmonocarbonsäuren günstigeres Umschlagsgebiet (pH 6,5 bis 7,6) und überdies den Vorteil, daß das damit besprühte Papier farblos ist, so daß man nach der Lokalisierung der Säuren im UV noch die Fe^{++}-Reaktion und anschließend daran auch noch die *König*sche Bromcyanreaktion vornehmen kann. Diese und auch andere Reaktionen gestatten es also in mehreren Fällen, über die Konstitution der einem Fleck des Papierchromatogramms zugrunde liegenden Säure eine Aussage zu machen, so daß in solchen Fällen gleiche oder ähnliche R_f Werte zweier Säuren die Identifizierung nicht behindern.

Zur Oxydation von Alkylpyridinen, aber auch von Polypyridylen[8] benutzten wir Kaliumpermanganat und erhitzten auf dem Wasserbade so lange, bis der Verbrauch der letzten Portion stark verlangsamt wurde. Wir können bestätigen, daß auch die relativ leicht decarboxylierbare Picolinsäure in alkalisch-wäßriger Lösung weitgehend stabil ist[3], so daß sie auch bei protrahierter Oxydation bequem nachgewiesen werden kann. Während *Jerchel* und *Jacobs*[1] bei Verwendung von Permanganat die Oxydation mit mindestens 1 g durchführen mußten (mit SeO_2 genügten 100 mg), haben wir in einem Versuch mit 1 mg α-Picolin noch das Oxydationsprodukt Picolinsäure nachweisen und identifizieren können.

---

484 (1951). — *E. Werle* und *K. Koebke*, Ann. Chem. **562**, 60 (1949). — *E. Werle* und *H. W. Becker*, Biochem. Z. **313**, 183 (1943).

[5] Die Auffassung, daß die Bromcyanreaktion nur mit solchen Pyridinderivaten eintritt, in welchen beide α-Stellen frei sind, gilt nicht allgemein. Auch wir haben, und zwar an papierchromatographisch reinen Proben, mit mehreren α-substituierten Pyridinen (α-Picolin, 2,4-Lutidin, α,α'-Bipyridyl, m-Phenanthrolin und anderen) bei höherer Konzentration allmählich *König*-reaktion erhalten (vgl. *Strell*[4]).

[6] *G. Black, E. Depp* und *B. B. Corson*, J. Org. Chem. **14**, 14 (1949).

[7] *A. Siegel* und *K. Schlögl*, Mikrochem. **40**, 202 (1953); Mh. Chem. **84**, 686 (1953).

[8] Zum Beispiel *F. Runge, J. Freytag* und *J. Kolbe*, Chem. Ber. **87**, 873 (1954). — *H. Weidel* und *M. Russo*, Mh. Chem. **3**, 850 (1882).

Tabelle 1. hR_f-Werte der Pyridinmono- und -dicarbonsäuren sowie einiger ähnlicher Verbindungen.

	Farbreaktion																	
	Fe^{++}	BrCN	A 1	A 2*	A 6*	A 7*	B 1	B 2	B 3	B 4	C 3	C 4*	C 5	C 6*	C 7*	D 3*	D 4	D 5*	D 8*
Pyridin-2-monocarbonsäure	+	—	48	49	42*	48	44*	66	15	21*	68	81	69	38*	56	78	71	59	17
Pyridin-3-monocarbonsäure	—	+	65	59	61*	72	40	60	13 70*	19 68*	83	86	79	47*	56	81	78	68	24
Pyridin-4-monocarbonsäure	—	+	58	54	54*	62*	39	60	12*	20	82	87	81	52*	53	83	80	70	24
Pyridin-2,3-dicarbonsäure.....	+	—	52	49	48	41	78	84	36	44	52	63	51*	10	26	55	37*	23	05
Pyridin-2,4-dicarbonsäure.....	+	—	70	68	69	50	74	81	45*	56* 66	56	69	61	07	29	70	52	30	02
Pyridin-2,5-dicarbonsäure.....	+	—	69	62	60	47	66*	74	32	47	58	70	61	07	29	70	56	28	02
Pyridin-2,6-dicarbonsäure.....	+	—	72	71	63	35	94*	95	70*	67	68	76	63	27*	37*	68	53	31	03
Pyridin-3,4-dicarbonsäure.....	—	+	40*	45	42*	35	53	68	18*	23	37*	54*	40*	08	40	66	50	23	02
Pyridin-3,5-dicarbonsäure.....	—	(+)	87*	83*	84*	76	61	73	26	41*	65	76*	66*	10	31	71	66	37*	03
Pyridin-2,4,5-tricarbonsäure....	+	—		59										01		54			
Chinolin-2-monocarbonsäure ...	+	—				78													
Chinolin-3-monocarbonsäure ...				85		86									43				
Chinolin-2,3-dicarbonsäure	+	—		81		62													
2,3′-Bipyridyl-3-carbonsäure ...	—	+		59		57					83				40	81	78	69	20
2,3′-Bipyridyl-2′,3-dicarbonsäure	+	+		47		45									24	73	59	35	02

Ein Gemisch von je 1 mg β- und γ-Picolin lieferte eine Oxydationsflüssigkeit, welche wir so verdünnten, daß zur Papierchromatographie definierte Mengen Oxydationsprodukte eingesetzt werden konnten; so konnten wir feststellen, daß ungefähr die berechnete Menge an Nicotin- und Isonicotinsäure erhalten werden konnte. Wir konnten so Picoline in Pyridin nachweisen.

Es ist, wenn es sich um den Nachweis der Monocarbonsäuren handelt, möglich, die über dem MnO_2, welches sich absetzt, stehende alkalische Flüssigkeit direkt zur papierchromatographischen Untersuchung zu verwenden, während die Dicarbonsäuren, welche stärker sauer sind, bei Gegenwart von Alkali von den meisten Lösungsmitteln als Salze (wahrscheinlich Mono-K-Salze) transportiert werden und entweder untypische oder unkonstante R_f-Werte liefern; einwandfrei arbeiten aber auch in diesen Fällen die Lösungsmittel B 1 bis B 4 (salzsaure Lösungsmittelgemische).

Da wir ohne Maßnahmen zur Temperaturkonstanz arbeiteten und keine sehr wirksamen Behelfe für die Sättigung des Dampfraumes (Liner nach *Leiserson*[9]) verwendeten, war die Methodik sehr einfach, die Werte nicht absolut reproduzierbar, aber bei Verwendung von Vergleichssubstanzen streng beweisend.

Die Alkylpyridine können nicht nur nach Oxydation zu den Pyridincarbonsäuren papierchromatographisch untersucht werden, sondern es liegt auch eine Arbeit über die Papierchromatographie ihrer N-Oxyde vor[10]; doch liegen deren R_f-Werte vielfach nahe beisammen.

Wir haben Versuche angestellt, die für die direkte Papierchromatographie in neutralen Lösungsmitteln zu flüchtigen Alkylpyridine in sauren Solventien zu trennen. Während, wie zu erwarten, essig- oder ameisensaure Lösungsmittel unscharfe Flecke lieferten, gaben salzsaure Lösungsmittel (unsere Gemische B 1 und B 3) in einigen Fällen brauchbare Trennungen.

Über die Papierchromatographie einiger Bipyridyle werden wir im Zusammenhang mit der Konstitutionsermittlung des Nicotellins berichten[11].

In den Tabellen, in welchen wir unsere Ergebnisse zusammengefaßt haben, ist statt der üblichen R_f-Werte deren Hundertfaches aufgetragen, um die Dezimalen zu vermeiden; dies findet sich schon gelegentlich anderwärts in der Literatur[12], nur möchten wir vorschlagen, diesen Begriff in die Praxis einzuführen und als Hekto-R_f (hR_f) zu bezeichnen.

In der Tabelle 1 sind die wichtigsten Lösungsmittel in der Kopfspalte

---

[9] *L. Leiserson* und *Th. B. Walker*, Analyt. Chemistry **27**, 1129 (1955).

[10] *D. Jerchel* und *W. Jacobs*, Angew. Chem. **66**, 298 (1954).

[11] *F. Kuffner* und *N. Faderl*, die Arbeit wird in Kürze in dieser Zeitschrift erscheinen.

mit einem Sternchen bezeichnet, ferner jene hR_f-Werte ebenfalls durch Sternchen hervorgehoben, welche für bestimmte Säuren so charakteristisch sind, daß sie vielleicht schon ohne Mitlaufen einer Vergleichssubstanz identitätsbeweisend sind; es ist dabei zu beachten, daß gleiche hR_f-Werte dann die Identifizierung nicht stören, wenn die entsprechenden Säuren verschiedene Farbreaktionen geben. Sehr einfach ist z. B. die Unterscheidung von Nicotin- und Isonicotinsäure, da diese eine violette, jene eine intensiv rote BrCN-Färbung liefert, während die beiden anderen mit BrCN reagierenden Säuren orange bzw. bräunliche Töne ergeben.

Experimenteller Teil.

Papierchromatographische Methodik.

Die Chromatogramme wurden aufsteigend auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b ausgeführt. Die Verbindungen wurden in verd. Lösung aufgetragen (Abstand 2 bis 3 cm), Abstand der Startlinie vom unteren Bogenrand 3 cm. Bei einer Laufzeit von etwa 15 Stdn. ergaben sich je nach dem angewandten Lösungsmittel Laufstrecken von 28 bis 32 cm (bei Lösungsmittel E 45 cm), bei einer Laufzeit von etwa 6 Stdn. lagen die Steighöhen bei etwa 17 cm; auch hier ergaben sich noch sehr gute Trennungen, so daß wenigstens einfachere Gemische noch gut untersucht werden konnten.

A. Pyridincarbonsäuren.

Zum Nachweis der Pyridincarbonsäuren durch Fluoreszenzlöschung wurden Lösungen von 4-Methylumbelliferon (20 mg in 35 ml Alkohol gelöst und mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt) oder Fluoreszein (50 mg in 100 ml Alkohol) verwendet. Nach dem Trocknen der mit diesen Lösungen besprühten Bogen wurde an der Quarzlampe mit verd. Ammoniaklösung geräuchert, bis maximale Sichtbarkeit der nichtfluoreszierenden Flecke erreicht war. Wurden jedoch ammoniakal. Lösungsmittel zur Papierchromatographie angewandt, mußten vor der Betrachtung des Bogens im UV-Licht die Ammonsalze der Pyridincarbonsäuren bei 130° im Trockenschrank zersetzt werden.

Die Fe^{++}-Reaktion wurde mit 2- bis 3%iger wäßr. Ferrosalzlösung durchgeführt. Die Lösung wird in gut verschlossener Flasche aufbewahrt.

Für die *König*sche Reaktion wurde das getrocknete Papierchromatogramm 5 Min. in einen verschließbaren Glaszylinder gebracht, in welchem sich krist. Bromcyan befand. Anschließend wurde mit 0,2%iger alkohol. Benzidinlösung besprüht, trocknen gelassen und nochmals in die Bromcyanatmosphäre gebracht. Bei Verwendung essig- oder ameisensaurer Lösungsmittel muß sorgfältig getrocknet werden, da die *König*sche Reaktion sonst viel schwächer oder gar nicht eintritt; salzsaure Lösungsmittel verhindern sie ganz, wenn man nicht genügend lang (24 Stdn. bei 20°) trocknet und anschließend durch Besprühen mit verd. alkohol. Diisopropylaminlösung neutralisiert.

Verwendet man pyridin- oder picolinhaltige Lösungsmittel, welche selbst die *König*-Reaktion geben, so muß noch länger, 2 bis 3 Tage, getrocknet werden.

---

[12] *L. B. Rockland* und *J. C. Underwood*, Analyt. Chemistry **26**, 1558 (1954).

Zum Nachweis der Pyridincarbonsäuren mittels Indikatoren wurde z. B. Bromphenolblau (0,04%ige[13] Lösung in Alkohol) durch verd. Natriumhydrogencarbonatlösung genau auf den Umschlagspunkt eingestellt.

Die Lösungsmittelgemische.

Neben dem von *Jerchel* und *Jacobs* angewandten Gemisch, welches wir als A 1 bezeichnen, und mit welchem wir zum Teil ziemlich abweichende $h\,R_f$-Werte fanden, haben wir teils bekannte auf anderen Gebieten bewährte Gemische herangezogen (z. B. das von *Partridge*[14] eingeführte, von uns als A 7 bezeichnete Gemisch), teils neue bzw. modifizierte Gemische.

A. Gemische mit organischen Säuren.

Butanol-(2) : Ameisensäure : Wasser = 15 : 3 : 2 (A 1),
Butanol-(1) : Ameisensäure : Wasser = 3 : 1 : 1 (A 2),
Butanol-(1) : Ameisensäure : Wasser = 6 : 1 : 1 (A 6),
Butanol-(1) : Eisessig : Wasser = 4 : 1 : 5 (A 7).

B. Gemische mit Salzsäure.

Alkohol : Salzsäure : Wasser = 20 : 1 : 2 (B 1),
Alkohol : Salzsäure : Wasser = 20 : 1 : 5 (B 2),
Butanol-(1) : Salzsäure : Wasser = 20 : 1 : 2 (B 3)[15],
Butanol-(1) : Salzsäure : Wasser = 20 : 1 : 5 (B 4)[15].

C. Gemische mit organischen Basen.

Alkohol : Diisopropylamin : Wasser = 16 : 2 : 1 (C 3),
Alkohol : Diisopropylamin : Wasser = 40 : 4 : 5 (C 4),
Alkohol : Diisopropylamin : Wasser = 18 : 1 : 1 (C 5),
Butanol-(1) : Diisopropylamin : Wasser = 40 : 4 : 5 (C 6),
Butanol-(1) : Pyridin : Wasser = 3 : 2 : 3 (C 7).

D. Gemische mit Ammoniak.

Alkohol : Ammoniak : Wasser = 6 : 3 : 1 (D 3),
Alkohol : Ammoniak : Wasser = 7 : 2 : 1 (D 4),
Alkohol : Ammoniak : Wasser = 20 : 1 : 4 (D 5),
Butanol-(I) : 1,5 n-Ammoniak = 3 : 2 (D 8).

E. Sonstige Gemische.

15%ige wäßr. NaCl-Lösung (E).

---

[13] Bei *Jerchel* und *Jacobs*[1] wird 4%ige Lösung verwendet (Druckfehler?)
[14] *S. M. Partridge*, Biochemic. J. **42**, 238 (1948).
[15] Diese Lösungsmittel geben eine doppelte Front (bei hR_f 68 bzw. 65); diese Erscheinung ist an sich bekannt[16].
[16] *B. J. Ackermann* und *H. G. Cassidy*, Analyt. Chemistry **26**, 1874, Note 8.

Unter Ameisensäure ist eine etwa 85%ige Ameisensäure zu verstehen, unter Alkohol das Azeotrop mit Wasser, unter Salzsäure und Ammoniak (wenn nicht anders angegeben) die üblichen gesättigten Lösungen. Das Papier wurde vor dem Laufen nicht mit dem Lösungsmitteldampf gesättigt. Die Flecke sind meist nicht gezogen, fast kreisförmig, die hR_f-Werte innerhalb unseres Laboratoriums sehr gut reproduzierbar (Streuung meist $\pm 2\,hR_f$, unabhängig von der Laufstrecke, welche oben angegeben ist). Nur bei Gemischen mit Diisopropylamin lagen die hR_f-Werte bei der größeren Steighöhe um bis zu $10\,hR_f$ niedriger, doch konnte durch Konstanthalten der Laufstrecke von 17 bis 18 cm auch hier gute Reproduzierbarkeit gesichert und Identifizierung durch Mitlaufenlassen der fraglichen Substanzen einwandfrei durchgeführt werden.

Von den Pyridindicarbonsäuren wurden die 2,4-, 2,6- und 2,5-Isomeren durch Oxydation des 2,4- bzw. 2,6-Lutidins sowie des „Aldehydkollidins", das ist 2-Methyl-5-äthylpyridin, dargestellt, die 2,3-Dicarbonsäure aus Chinolin, die 3,4-Dicarbonsäure aus der 2,3,4,6-Tetracarbonsäure über die 2,4,5-Tricarbonsäure und die 3,5-Dicarbonsäure aus dem 2,6-Lutidin-3,5-dicarbonsäureester über die 2,3,5,6-Pyridin-tetracarbonsäure. Alle Dicarbonsäuren wurden sorgfältig gereinigt, die 2,6-Dicarbonsäure der Elementaranalyse unterworfen.

Die Schmelzpunkte der papierchromatographisch einheitlichen Säuren lagen bei:

Pyridinmonocarbonsäuren	2-	3-	4-			
Schmp.	137°	228°	317°			
Pyridindicarbonsäuren	2,3-	2,4-	2,5-	2,6-	3,4-	3,5-
Schmp.	189°	237°	254°	252°	248°	325°

Wir geben in Tabelle 1 auch die hR_f-Werte einiger Säuren mit verwandter Struktur an, die sich gelegentlich ergeben haben, um zu zeigen, daß die papierchromatographische Unterscheidung versagen kann, wenn man den Kreis der in Betrachtung kommenden Verbindungen nicht eindeutig absteckt und nicht der hR_f-Wert aller möglichen Isomeren bekannt ist.

Man sieht z. B., daß die hR_f-Werte der Nicotinsäure und der der 2,3'-Bipyridyl-3-carbonsäure sich zwar in Lösungsmittel C 7 und A 7 stark unterscheiden, in A 2, C 3, D 3, D 4, D 5, D 8 aber ähnlich, meist identisch, waren, so daß man diese chemisch einander doch gar nicht so sehr ähnlichen Säuren hätte für identisch halten können, wenn nicht auch die Lösungsmittel C 7 und A 7 herangezogen worden wären.

B. Alkylpyridine.

Zum Nachweis der Alkylpyridine im Papierchromatogramm benutzten wir, entsprechend den Literaturangaben, Wismutjodidlösung oder Jod-jodkalilösung, ferner die *König*-Reaktion, bei welcher sie Rotfärbungen geben, sofern sie überhaupt reagieren; γ-Picolin gibt dagegen einen blauvioletten Farbton und kann dadurch leicht erkannt werden.

Zur Trennung wurden Versuche mit einigen Lösungsmittelgemischen der Gruppen A und B durchgeführt, die erkennen ließen, daß die Mono- von den Dialkylpyridinen, soweit untersucht, deutlich verschiedene hR_f aufweisen und bei Verwendung von mitlaufenden Vergleichssubstanzen auch untereinander unterschieden werden können. Am besten bewährten sich B 1 und B 3, doch ist unter Umständen die Oxydation und Identifizierung der Säuren vorzuziehen.

Tabelle 2.

	A 7	B 1	B 3
Pyridin	—	32	11
2-Methylpyridin	67	61	22
3-Methylpyridin	66	46	20
4-Methylpyridin	62	41	15
2,4-Dimethylpyridin	80	73	37
2,6-Dimethylpyridin	78	75	35

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der Austria Tabakwerke A. G. (vorm. Österr. Tabak-Regie) durchgeführt, der wir dafür zu großem Danke verpflichtet sind.

Zur Kenntnis des Ricins*.

Von

A. Holasek, H. Lieb und W. Merz.

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut und Pregl-Laboratorium der Universität Graz.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 17. Oktober 1955.)

Ricin, das toxische Protein des Ricinussamens, wurde so weit isoliert, daß es dem elektrophoretischen Verhalten nach über 90% eines von uns als Fraktion D bezeichneten Präparates ausmacht. Kontrollbestimmungen während der Präparation zeigten, daß mit zunehmender Reinheit die spezifische Drehung und der Schwefelgehalt des Produktes abnehmen. Es wurden die am Aufbau beteiligten Aminosäuren papierchromatographisch identifiziert und als endständige Aminosäuren mit freier Aminogruppe Isoleucin und Methionin gefunden. Die Lösung des Ricinpräparates verliert beim Lagern im Kühlschrank an Toxizität. Gleichzeitig treten elektrophoretisch nachweisbare neue Komponenten auf, es steigt die spezifische Drehung und es verändert sich die Lichtabsorption im ultravioletten Bereich.

Der Samen der Ricinuspflanze, der bekanntlich zur Ölgewinnung verwendet wird, enthält auch reichlich Eiweißkörper, so daß sich der bei der Ölgewinnung anfallende Preßkuchen als Futtermittel eignen würde, wenn darin nicht das toxische Protein *Ricin* enthalten wäre. Dieser Eiweißkörper ist nämlich nicht nur bei parenteraler Zufuhr giftig, sondern entfaltet auch bei der Verfütterung eine ziemlich starke Giftwirkung. Noch 0,14 mμ Ricin töten bei intraperitonealer Injektion eine 20 g schwere Maus. Die Zufuhr kleinster Mengen, wie dies durch Einatmen des Staubes beim Umgang mit dieser Substanz fast unvermeidlich ist, führt zu einer Überempfindlichkeit, die den Experimentator sogar

* Herrn Prof. Dr. *A. Hafferl* zum 70. Geburtstag gewidmet.

behindern kann, die Arbeit mit Ricin fortzusetzen. Die Erforschung des Giftstoffes ist schon in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts in Angriff genommen worden.

Der Name Ricin stammt von *Stillmark*[1], dem es im Jahre 1889 gelang, die giftige Substanz in einer Eiweißfraktion des Ricinussamens anzureichern. *M. Jacoby*[2] glaubte auf Grund seiner Untersuchungen annehmen zu können, daß es sich bei dem Gift zwar um eine hochkomplexe Verbindung, jedoch nicht um ein Protein im gewöhnlichen Sinne handle. In der Folge versuchte man nun verschiedentlich, die toxische Komponente vom Eiweiß zu trennen. *A. Cushny*[3] konnte jedoch feststellen, daß mit der Zerstörung des Proteins auch die Toxizität schwindet. Dasselbe fanden auch *T. B. Osborne*, *L. B. Mendel* und *I. F. Harris*[4], die die Proteine des Ricinussamens in verschiedene Fraktionen trennten. Ihre Präparationsmethode bildete die Grundlage fast aller späteren Darstellungen von Ricin. *P. Karrer*[5] konnte in Verdauungsversuchen zeigen, daß die Giftigkeit seines Ricinpräparats mit zunehmender Spaltung abnimmt. Daher nimmt er an, daß die Giftigkeit auf eine bestimmte Atomgruppierung im Eiweißmolekül zurückzuführen sei. Er untersuchte auch nach den früher üblichen Methoden die Aminosäuren des Ricins.

In neuerer Zeit gelang es *M. Kunitz* und *M. R. MacDonald*[6], das toxische Protein Ricin in kristallinischer Form darzustellen. Ihr Präparat schien in der Ultrazentrifuge und elektrophoretisch einheitlich zu sein, die Löslichkeitsversuche zeigten jedoch, daß auch in ihrem Präparat mindestens zwei Komponenten enthalten sind.

Auf der Suche nach der Ursache der starken Giftigkeit von Ricin fanden *E. Le Breton* und *Y. Moulé*[7], daß es eine beträchtliche proteolytische Wirksamkeit besitzt. Sie vermuten, daß darauf die Toxizität beruhe. Wenn man von den ersten Untersuchungen *P. Karrers*[5] absieht, war es lediglich *Y. Moulé*[8], die einige grundlegende Resultate über die chemische Zusammensetzung des Ricins veröffentlichte. Im nachfolgenden werden einige Ergebnisse unserer bisherigen Versuche mitgeteilt.

---

[1] *Stillmark*, Arch. pharmakol. Inst. Dorpat **3**, 59 (1889).

[2] *M. Jacoby*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **1901**, 28.

[3] *A. Cushny*, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **41**, 439 (1898).

[4] *T. B. Osborne*, *L. B. Mendel* und *I. F. Harris*, Amer. J. Physiol. **14**, 258 (1905).

[5] *P. Karrer*, *A. P. Smirnoff*, *H. Ehrensperger*, *J. v. Sooten* und *M. Keller*, Z. physiol. Chem. **135**, 129 (1924).

[6] *M. Kunitz* und *M. R. MacDonald*, J. Gen. Physiol. **32**, 25 (1948).

[7] *E. Le Breton* und *Y. Moulé*, Bull. soc. chim. biol. **31**, 94 (1949); C. r. acad. sci., Paris **229**, 305 (1949).

[8] *Y. Moulé*, Bull. soc. chim. biol. **33**, 1461, 1467 (1951); Arch. sci. physiol. **5**, 227 (1951).

Isolierung von Ricin.

Die zur Isolierung von Ricin verwendete Methode basiert auf den Angaben von *T. B. Osborne*, *L. B. Mendel* und *I. F. Harris*[4] sowie *Y. Moulé*[8] und setzt sich aus folgenden Arbeitsgängen zusammen: 1. Mahlen und Entfetten der Bohnen*, 2. Extraktion der Eiweißkörper aus dem Mehl mit 10%iger Kochsalzlösung, 3. Gewinnung aller Eiweißkörper durch Fällung mit Ammoniumsulfat, 4. Isolierung des Ricins durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat.

Beim Aussalzen verhält sich das Ricin wie ein Globulin; denn es fällt schon, wenn die Lösung mit Ammoniumsulfat halb gesättigt ist. Dadurch, daß man die Lösung zu einem Drittel mit Ammoniumsulfat sättigt, lassen sich verschiedene nicht toxische Globuline entfernen. Nach dem Zentrifugieren setzt man zur klaren, überstehenden Lösung festes Ammoniumsulfat zu, bis sie halbgesättigt ist, und erhält auf diese Art im Niederschlag eine Fraktion, in der fast die gesamte Menge Ricin enthalten ist. Diese Fraktion wird aufgelöst und dialysiert, wobei sich ein Niederschlag bildet, der aber nicht aus Ricin besteht. Ricin ist nämlich auch in salzfreiem Wasser gut löslich. Durch wiederholte Fällung, Auflösen des Niederschlages in immer kleineren Mengen Wasser und anschließende Dialyse wurde schließlich ein sehr toxisches Ricinpräparat gewonnen, das als Fraktion D bezeichnet wird. Weitere Umfällung führte zu keinem toxischeren Produkt.

Die Prüfung der Giftigkeit an Mäusen und Ratten zeigte, daß unser Präparat D mit dem kristallisierten Ricin durchaus vergleichbar ist. Eine 20 g schwere Maus wird bei peritonealer Injektion durch 1,5 mμ schon innerhalb von 24 Stdn. getötet.

Elektrophorese.

Die papierelektrophoretische Untersuchung des Ricins wurde auf Papier 2043 b der Fa. Schleicher & Schüll im Elphor H durchgeführt. Als Lösung diente ein *Michaelis*-Puffer von pH 8,6 und einer Ionenstärke von 0,05. Die Auswertung erfolgte nach Anfärbung mit Amidoschwarz 10 B photometrisch am Papier.

Die Untersuchung einer frisch bereiteten Lösung der Fraktion D zeigte, daß diese neben einer Hauptkomponente, die über 90% ausmacht, noch zwei rascher wandernde Komponenten enthält, daß also das Präparat noch nicht ganz rein war.

Läßt man eine sterile Lösung der Fraktion D einige Monate im Kühlschrank bei 1 bis 3° C stehen, so bildet sich ein Niederschlag von denaturiertem Protein. Zentrifugiert man diesen ab und untersucht die über-

* Wir danken auch an dieser Stelle der Deutschen Rizinus Ölfabrik, Boley & Co., Krefeld-Uerdingen, die unsere Arbeit durch Überlassung von Ricinussamen unterstützt hat.

stehende klare Lösung elektrophoretisch, so findet man neben der Hauptkomponente, die jetzt nur mehr etwa 70% ausmacht, noch vier Nebenkomponenten, die rascher wandern. Man kann annehmen, daß diese Nebenkomponenten aus denaturierten Ricinmolekülen, vielleicht unter dem Einfluß des proteolytisch wirksamen Ricins, entstanden sind (Abb. 1a und b).

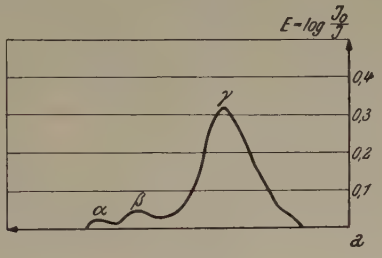


Abb. 1a.

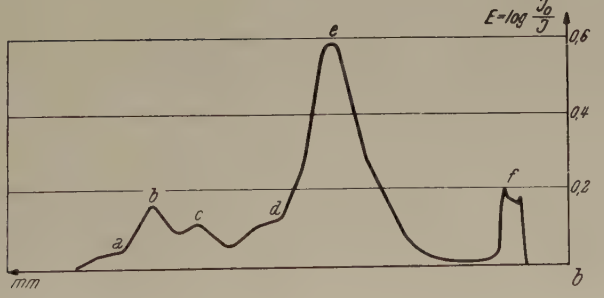


Abb. 1b.

Photometrische Auswertung der Papier-Elektrophorese von Fraktion D. Elphor H, Schleicher & Schüll 2043 b.
a) Frische Lösung, b) 4 Monate gelagerte Lösung.

Spezifische Drehung.

Unter Zugrundelegung des Faktors 6,25 (entsprechend dem angenommenen Gehalt von 16% Stickstoff) für die Umrechnung vom Stickstoff auf Eiweiß fanden wir bei unserer Fraktion D eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20^\circ} = -27{,}5^\circ$. Interessant war die Beobachtung, daß mit zunehmender Reinheit des Präparats die Drehung abnimmt. So hat das Rohprodukt nach der erstmaligen Fällung mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20^\circ} = -46{,}5^\circ$ und nach zweimaliger Fällung $[\alpha]_D^{20^\circ} = -34{,}3^\circ$. Von den bisher untersuchten Ricinpräparaten hat nur das kristallisierte Ricin eine kleinere

spezifische Drehung, die von *E. A. Kabat, M. Heidelberger* und *A. E. Bezer*[9] mit $[\alpha]_D^{20^\circ} = -26{,}5^\circ$ angegeben wurde. So scheint die optische Aktivität ein gutes Kriterium für die Reinheit zu sein.

Die bereits elektrophoretisch untersuchte, durch Monate im Kühlschrank aufbewahrte Lösung der Fraktion D zeigte eine allmählich zunehmende Drehung. Die spezifische Drehung erreichte im Extremfall $[\alpha]_D^{20^\circ} = -49^\circ$. Hierfür ist neben der Denaturierung wahrscheinlich auch das Entstehen von Spaltprodukten verantwortlich zu machen.

Lichtabsorption.

Auch die Lichtabsorption im ultravioletten Bereich wurde sowohl bei einer frisch bereiteten als auch bei einer im Kühlschrank aufbewahrten Lösung untersucht. Der pH-Wert betrug in beiden Fällen 5,5 und die Proteinkonzentration 0,925 g pro Liter (aus dem Stickstoffgehalt mit dem Faktor 6,25 berechnet). Die Aufnahme erfolgte mit einem *Beckman*-Spektrophotometer bei einer Schichtdicke von 1 cm.

Die Absorptionskurve der frischen Lösung stimmt im wesentlichen mit denen anderer Eiweißkörper überein. Man sieht eine scharf ausgeprägte Bande, die bei 3580 ν' ein Maximum und bei 3980 ν' ein Minimum aufweist. Das Maximum entspricht der Überlagerung der Tyrosin- und Tryptophanabsorption (Abb. 2a).

Die Absorptionskurve der im Kühlschrank gelagerten Lösung zeigt das Minimum etwas gegen Violett verschoben (4020 ν'). Das Maximum zeigt eine eindeutige Verbreiterung gegen lange Wellen und reicht von 3580 bis 3650 ν' (Abb. 2b). Es soll hier auf die Deutung dieser Erscheinung nicht näher eingegangen werden.

Elementaranalyse.

Die Elementaranalyse des mit Aceton aus wäßriger Lösung gefällten Präparats D ergab nach Trocknung bei 105° C folgende Werte:

C	51,0 %
H	7,75%
O	24,55%
N	15,63%
S	1,20%

Der Sauerstoff wurde nach *J. Unterzaucher*[10] bestimmt und nicht aus der Differenz berechnet.

---

[9] *E. A. Kabat, M. Heidelberger* und *A. E. Bezer*, J. Biol. Chem. **168**, 629 (1947).

[10] *J. Unterzaucher*, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 391 (1940); Mikrochem. **36/37**, 706 (1951).

Es ist üblich, die Eiweißmenge einer Lösung aus dem Stickstoffgehalt zu berechnen. Danach müßte man bei unserem Ricinpräparat mit dem Faktor 6,4 rechnen. Trotzdem verwenden wir immer 6,25, um bessere Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren zu haben.

Die Schwefelbestimmung verschiedener von uns dargestellter Ricinpräparate zeigte, daß mit zunehmender Reinheit der Schwefelgehalt

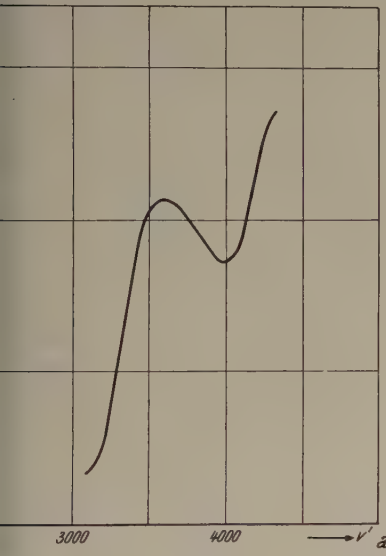


Abb. 2 a.

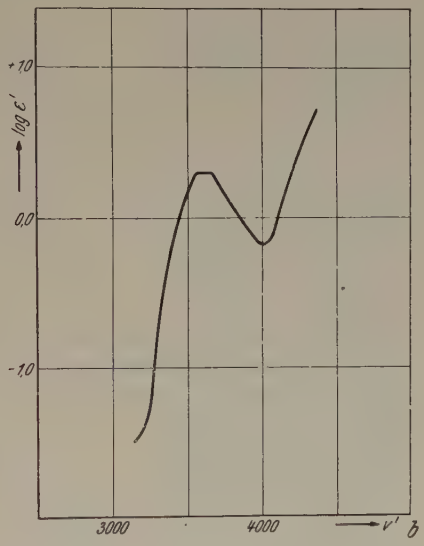


Abb. 2 b.

UV-Absorptionskurve der Fraktion D.
a) Frische Lösung, b) 4 Monate gelagerte Lösung.

abnimmt. Während das nach der ersten Fällung mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung gewonnene Rohprodukt 1,9% S aufwies, fanden wir nach zweimaliger Fällung 1,5% und bei der Fraktion D 1,2% Schwefel. Auch mehrmalige Umfällung der Fraktion D führte zu keinem Produkt mit geringerem Schwefelgehalt.

Die Versuche von *M. Kunitz* und *M. R. Mac Donald*[6] zeigten, daß auch beim Ricin durch die Kristallisation, Elektrophorese und Ultrazentrifuge noch keine ausreichenden Beweise für die Einheitlichkeit des Eiweißkörpers erbracht werden können. War doch ihr kristallisiertes Präparat, obwohl es elektrophoretisch und in der Ultrazentrifuge einheitlich erschien, im Löslichkeitsversuch inhomogen. Bei den Versuchen, ein möglichst reines Ricinpräparat darzustellen, fanden wir nun Kriterien, die bei der laufenden Präparation Aufschluß über den Fortgang der Reinigung geben können. Die Bestimmung der spezifischen Drehung sowie des Schwefelgehaltes scheinen die rascheste und sicherste Methode

zur Kontrolle der Präparation zu sein. Der Toxizitätsversuch ist zeitraubend und sehr ungenau, da 10% Verunreinigung kaum feststellbar sind.

Aminosäuren.

Die Fraktion D wurde mit Aceton gefällt, bei 105° C getrocknet und der Hydrolyse mit 5,5 n HCl unterworfen. Als Gefäß diente eine mit einer Schliffkappe und Hahn versehene Eprouvette. Nachdem man das zu hydrolysierende Präparat und die Salzsäure in das Gefäß gebracht hat, evakuiert man es mit einer Wasserstrahlpumpe, schließt den Hahn und gibt es auf 12 Stdn. in ein Bad von 110° C. Im Hydrolysat konnte nach dem Abzentrifugieren der Huminsubstanzen deren Stickstoffgehalt zu 0,24% der Einwaage ermittelt werden. Als Ammoniakstickstoff fanden wir nach der Methode von *E. J. Conway*[11] 1,36% der Einwaage.

Das Hydrolysat wurde im Vak. eingedampft, mit Wasser aufgenommen und wieder im Vak. eingedampft. Nach zweimaliger Wiederholung dieses Vorganges wurde das Aminosäuregemisch in 10%igem Isopropanol gelöst und dann die papierchromatographische Trennung vorgenommen. Es wurden Durchlaufchromatogramme hergestellt unter Verwendung des Papiers von Schleicher & Schüll 2043 b. Als Lösungsmittel diente das von *S. M. Partridge*[12] angegebene Gemisch in etwas modifizierter Form: 400 ml n-Butanol, 25 ml Eisessig und 575 ml Wasser wurden kräftig geschüttelt, 24 Stdn. stehen gelassen und die obere Schicht verwendet. Das Gemisch eignete sich sehr gut und zeigte selbst nach einer Laufzeit von 150 Stdn. keine Entmischung. Die Aminosäuren wurden mit Ninhydrin angefärbt. Die Abb. 3a zeigt ein Chromatogramm nach 50stünd. Laufzeit, Abb. 3b die fünf am langsamsten wandernden Aminosäuren nach 144stünd. Laufzeit.

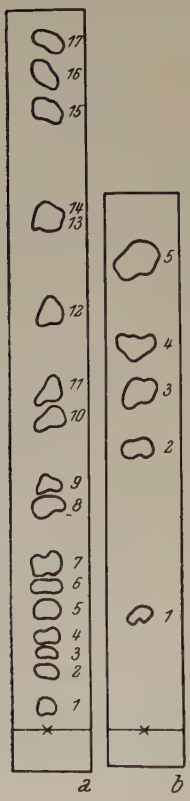


Abb. 3. Papierchromatische Trennung der Aminosäuren. Schleicher & Schüll 2043 b, Butanol-Eisessig-Wasser (16:1:23). a) Nach 50stündiger Laufzeit, b) nach 144stündiger Laufzeit.

Bei dem mit den Zahlen 13 und 14 bezeichneten Fleck mußte geklärt werden, ob es sich um Valin oder Methionin oder um beide Aminosäuren handelt. Zur Klärung dieser Frage versuchten wir, die von *C. E. Dalgliesh*[13] angegebene Methode zur Sichtbarmachung des Methionins heranzuziehen. Durch Besprühen des Papierchromatogramms mit einer Lösung, die 1%ig an Kaliumpermanganat und 2%ig an Natriumkarbonat ist, soll das Methionin als gelber Fleck auf violettem Hintergrund sichtbar sein.

[11] *E. J. Conway* und *E. O'Malley*, Biochemic. J. **36**, 655 (1942).
[12] *S. M. Partridge*, Biochemic. J. **42**, 238 (1948).
[13] *C. E. Dalgliesh*, Nature **166**, 1076 (1950).

Unsere Versuche ergaben, daß einerseits die 1%ige Permanganatlösung zu konzentriert, eine nur 0,05%ige jedoch brauchbar ist. Andererseits färbten sich Papierstreifen, bei denen Butanol-Eisessig als Lösungsmittel verwendet wurde, nach dem Besprühen mit Permanganat vollständig braun, so daß der Methioninfleck nicht sichtbar war. Aus diesem Grunde verwendeten wir als Lösungsmittel n-Butanol-konz. Ammoniak im Volumsverhältnis 98 : 2. Die Trennung der Aminosäuren mit diesem Gemisch war schlechter als mit dem nach *Partridge*; Methionin und Valin waren jedoch von den anderen getrennt und lagen wieder beisammen, wie durch Modellversuche festgestellt wurde. Nach dem Besprühen mit 0,05%iger Kaliumpermanganatlösung war Methionin als gelber Fleck sichtbar. Nach etwa 5 Min. verblaßt der Fleck. Nun lassen sich alle Aminosäuren mit Ausnahme des Methionins trotz der Behandlung mit Permanganat durch Ninhydrin anfärben. Auf diese Art konnte festgestellt werden, daß der Fleck auf die Anwesenheit von Valin und Methionin zurückzuführen ist.

Die einzelnen Aminosäuren wurden dabei nicht nur auf Grund ihres R_f-Wertes, sondern auch durch Zusatz der fraglichen Aminosäure zum Hydrolysat und Beachtung der Verstärkung des Fleckes identifiziert. Schließlich wurde ein

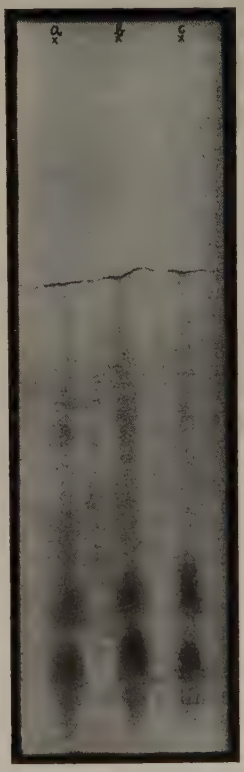


Abb. 4. Chromatogramm des DNP-Hydrolysates. Schleicher & Schüll 2043 b. 50% sec. Butanol, 30% Methylacetat, 16% 0,5 n HCl, 4% Isopropylchlorid.
a) Reines Hydrolysat, b) Hydrolysat + DNP-Isoleucin, c) Hydrolysat + DNP-Methionin.

aus den gefundenen Aminosäuren hergestelltes Gemisch der Papierchromatographie unterworfen und das Chromatogramm mit dem des Hydrolysats verglichen.

Am Aufbau des Ricins sind also folgende Aminosäuren beteiligt, wobei die Reihenfolge den R_f-Werten entspricht: Cystin (oder Cystein), Lysin, Histidin, Arginin, Asparaginsäure, Glykokoll, Serin, Glutaminsäure, Threonin, Alanin, Prolin, Tyrosin, Methionin, Valin, Phenylalanin, Isoleucin und Leucin. Dazu kommt noch Tryptophan, das direkt im Eiweiß nachgewiesen und quantitativ bestimmt wurde. Über die quantitative Bestimmung der Aminosäuren im Ricin, an der gearbeitet wird, soll gegebenenfalls berichtet werden.

Bestimmung der Amino-Endgruppen.

Zur Bestimmung der endständigen Aminosäure, deren Aminogruppe frei ist, wurde die Methode von *F. Sanger*[14] verwendet. Das Protein wird mit 2,4-Dinitro-fluorbenzol (DNFB) unter milden Bedingungen umgesetzt und anschließend hydrolysiert. Dabei bleibt der Dinitrophenylrest an den freien Aminogruppen haften, so daß nach der Hydrolyse neben den freien Aminosäuren auch Dinitrophenyl-(DNP)-Aminosäuren vorliegen. Wenn Lysin als Eiweißbaustein vorhanden ist, so findet man im Hydrolysat neben der DNP-Aminosäure, die endständig war, immer auch ε-DNP-Lysin.

Zu 115 mg Fraktion D, gelöst in 10 ml Wasser, wurden bei 37° C unter Schütteln 50 mg Natriumbicarbonat und 115 mg DNFB in 10 ml Äthanol zugesetzt. Nachdem man die trübe Lösung 72 Stdn. bei Zimmertemp. stehen ließ, wurde der Alkohol bei Zimmertemp. im Vak. entfernt, die Suspension mit Wasser quantitativ in einen Scheidetrichter gebracht und mit wassergesättigtem n-Butanol so oft ausgeschüttelt, bis das Butanol farblos blieb. Im Butanol findet man nun das gesamte überschüssige DNFB. Die trübe wäßrige Lösung wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert und im Vak. zur Trockene eingeengt. Nachdem man den Rückstand mehrmals mit Eiswasser und dann mit Alkohol und Äther gewaschen hat, trocknet man ihn wieder im Vak. **Ausbeute 123,5 mg DNP-Protein.**

100 mg des DNP-Substitutionsproduktes werden in dem früher genannten Hydrolysiergefäß mit 10 ml 12 n HCl versetzt und nach Evakuierung durch 16 Stdn. bei 110° der Hydrolyse unterworfen. Der Inhalt wird dann im Vak. bei 50° eingedampft, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und dreimal in einem Scheidetrichter mit Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Lösung enthält das ε-DNP-Lysin.

Die vereinigten ätherischen Lösungen werden eingedampft und der Rückstand in 3 ml Methanol aufgenommen. Diese Lösung wurde der papierchromatographischen Trennung unterworfen. Papier der Fa. Schleicher & Schull 2043 b tränkt man mit Phthalatpuffer von pH 6 (50 ml 0,1 m Kaliumbiphthalat + 45,5 ml 1 n NaOH) und trocknet es an der Luft. Als Lösungsmittel dient das von *K. Felix* und *A. Krekels*[15] angegebene Gemisch, bestehend aus 50% sek. Butanol, 30% Methylacetat, 16% 0,5 n HCl und 4% Isopropylchlorid. Es wurde absteigend chromatographiert.

Gleichzeitig mit dem Hydrolysat ließen wir verschiedene DNP-Aminosäuren, die nach *R. R. Porter* und *F. Sanger*[16] dargestellt wurden, mitlaufen. Die Chromatogramme untersuchten wir im sichtbaren und ultravioletten Licht ohne Anfärbung und fanden gelbe Flecken, entsprechend R_F-Werten von 0,77, 0,86 und 0,90 (Abb. 4). Im ultravioletten Lichte zeigten diese Flecken eine starke Löschung. Die Lage entsprach DNP-Methionin, DNP-Isoleucin sowie 2,4-Dinitrophenol. Das letztgenannte konnte nicht nur mit Hilfe eines Leitchromatogramms, sondern auch dadurch identifiziert werden,

---

[14] *F. Sanger*, Biochemic. J. **39**, 507 (1945).
[15] *K. Felix* und *A. Krekels*, Z. physiol. Chem. **290**, 78 (1948).
[16] *R. R. Porter* und *F. Sanger*, Biochemic. J. **42**, 287 (1948).

daß sein Fleck durch Besprühen mit 2 n HCl zum Verschwinden gebracht werden kann. Die DNP-Aminosäuren behalten auch im stark sauren Milieu ihre gelbe Farbe.

Demnach ergab die Untersuchung, daß Isoleucin und Methionin als endständige Aminosäuren mit freier Aminogruppe in Betracht kommen. Inwiefern eine von diesen den elektrophoretisch festgestellten, weniger als 10% ausmachenden Nebenkomponenten entstammt, konnte im Rahmen dieser Arbeit wegen der ungenügenden Reinheit des Präparats nicht geklärt werden. An der Darstellung eines reinen Präparats wird gearbeitet.

Die Stereochemie der C_{15}-Lupinen-Alkaloide.

Von

F. Galinovsky, P. Knoth und W. Fischer.

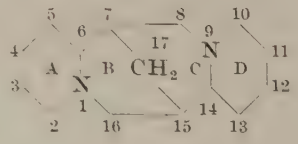
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 7 Abbildungen.

(Eingelangt am 15. Juli 1955.)

Die Anwendung der Konstellationsanalyse auf das tetracyclische Ringsystem des Sparteins und seiner Isomeren ergab, zusammen mit neuen experimentellen Ergebnissen, daß das Spartein aus einem trans- und einem cis-Norlupinanring, das α-Isospartein aus zwei trans- und das β-Isospartein aus zwei cis-Norlupinanringen zusammengesetzt ist. Mit diesem räumlichen Bau stehen die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen und ihrer Derivate in Einklang und lassen sich vielfach besser erklären, als es bisher möglich war.

Bereits vor längerer Zeit war für das Spartein[1], den Hauptvertreter der Lupinen-Alkaloide mit 15 C-Atomen, Konstitution I[2] durch Abbau und Synthese bewiesen worden.

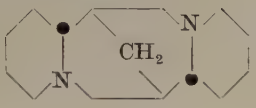


I

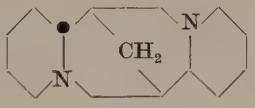
[1] *F. Galinovsky*, Lupinen-Alkaloide und verwandte Verbindungen, in: *L. Zechmeister*, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 8, S. 254ff. Wien: Springer-Verlag. 1951. — *N. J. Leonard*, Lupin Alkaloids, in: *R. H. F. Manske* und *H. L. Holmes*, The Alkaloids, Chemistry and Physiologie, Bd. 3, S. 156ff. New York: Acad. Press Inc., Publ. 1953.

[2] In der Literatur finden sich verschiedene Schreibweisen der Sparteinformel. Wir verwenden hier die z. B. von *Leonard*[1] verwendete Formel, die auch die sterischen Verhältnisse am einfachsten wiedergeben läßt. Auch

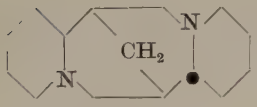
Verbindungen der Formel I besitzen vier asymmetrische C-Atome; die Isomeriemöglichkeiten werden allerdings dadurch eingeschränkt, daß aus Spannungsgründen wie beim Campher oder beim Tropin die Methylenbrücke zwischen C_7 und C_{15} nur in cis-Stellung angeordnet sein kann. So sollten also vier Diastereoisomere mit den charakteristischen Konfigurationen der H-Atome an C_6 und C_{14} cis-cis (zur Methylenbrücke in der Mitte des Moleküls) (II), cis-trans (IIIa), trans-cis (IIIb) und trans-trans (IV) möglich sein. Zufolge der strukturellen Gleichheit der beiden durch die Methylenbrücke getrennten Molekülhälften sind jedoch IIIa und IIIb identisch und es können somit nur drei Racemverbindungen der Formel I existieren.



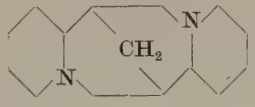
II



IIIa

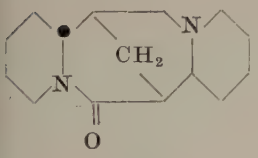


IIIb

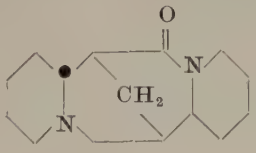


IV

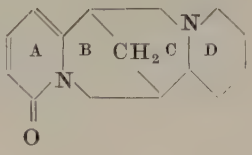
Vom Spartein sind drei Derivate mit lactamartig gebundenem Sauerstoff bekannt, von denen zwei, Aphyllin (V) und Oxospartein (VI), deren Konstitution völlig gesichert ist[1, 3], die CO-Gruppe in einem Innenring enthalten.



V



VI



VII

Aus der Verschiedenheit dieser beiden Verbindungen folgt auch für den Grundkörper, das Spartein selbst, die sterische Ungleichheit der beiden Molekülhälften, also die cis-trans- (bzw. die trans-cis-)Konfiguration der H-Atome an C_6 und C_{14} im Sinne der Formel III.

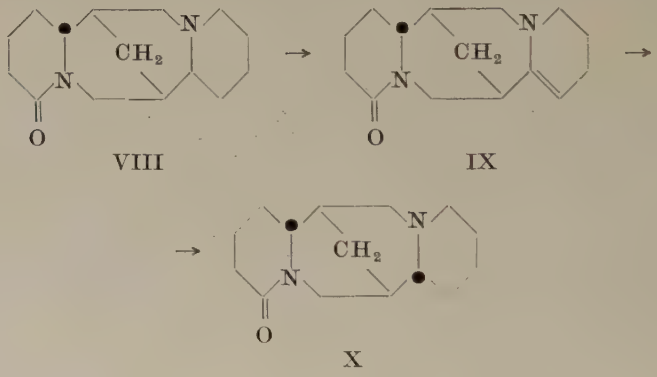
Um die sterischen Beziehungen zu den Derivaten übersichtlich erkennen zu lassen, ist es notwendig, festzulegen, daß der Ring A im

---

die Bezifferung des Ringsystems ist nicht einheitlich. Wir behalten hier die in unseren früheren Arbeiten verwendete, zuerst von *J. F. Couch*, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 688 (1936), eingeführte Bezifferung (Formel I) bei.

[3] *F. Galinovsky* und *E. Jarisch*, Mh. Chem. **84**, 199 (1953).

Spartein derjenige sein soll, der im Anagyrin (VII) die α-Pyridon-Gruppierung bzw. im Lupanin (VIII) die Lactamgruppe enthält. Auf Grund dieser Festlegung war nun die Frage bedeutungsvoll, ob im Spartein das H-Atom an C_6, also an der Verknüpfungsstelle der Ringe A und B, cis-ständig zur Methylenbrücke und das H-Atom an C_{14} trans-ständig vorliegt oder umgekehrt. Um die Klärung dieser Verhältnisse haben sich zunächst *Marion* und *Leonard*[4] bemüht. *Linstead* und *Doering*[5] versuchten das Ergebnis der vorzugsweise in cis-Stellung verlaufenden Hydrierung von Phenanthrenkörpern theoretisch zu begründen. Durch Übertragung dieser Überlegungen auf die Hydrierung von Anagyrin (VII), die Lupanin (VIII) ergibt, und die zum α-Isolupanin (X) führende Hydrierung von Dehydrolupanin (IX), das durch Mercuriacetat-Einwirkung auf Lupanin entsteht, schlossen *Marion* und *Leonard*, daß im Lupanin (VIII) das H-Atom an C_6 cis-ständig, an C_{14} trans-ständig zur Methylen-



VIII IX

X

brücke steht. Somit wäre auch im Spartein, das, wie schon *Winterfeld* und *Rauch*[6] vor längerer Zeit gezeigt haben, bei der Dehydrierung mit Mercuriacetat und nachfolgender Hydrierung in α-Isospartein übergeht, gemäß Formel IIIa der Wasserstoff an C_6 cis-ständig, der an C_{14} transständig zur Methylenbrücke angeordnet.

Die Konfiguration des α-Isosparteins, von dem sich das α-Isolupanin und das strukturell dem Anagyrin gleiche Thermopsin ableiten, ist dann gemäß Formel II mit der cis-cis-Stellung, die des dritten Stereoisomeren, das β-Isospartein genannt wird, nach Formel IV mit der trans-trans-Stellung der H-Atome von C_6 und C_{14} gegeben.

[4] *L. Marion* und *N. J. Leonard*, Canad. J. Chem. **29**, 355 (1951).

[5] *R. P. Linstead* und *W. E. Doering*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1985 (1942).

[6] *K. Winterfeld* und *C. Rauch*, Arch. Pharmaz. **272**, 273 (1934). — *N. J. Leonard* und *R. E. Beyler*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1316 (1950).

Eine Überprüfung dieser hypothetischen Vorstellungen konnte allerdings vorerst am Spartein bzw. seinen Derivaten nicht durchgeführt werden; lediglich die Folgerungen bezüglich der Konfiguration des α-Isosparteins ließen sich experimentell durch Röntgenstrukturanalyse bestätigen[7]. Diese Base besitzt danach die angegebene Konfiguration der

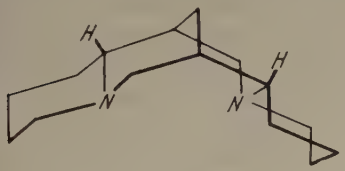


Abb. 1. α-Isospartein.

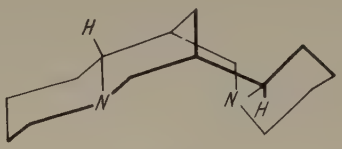


Abb. 2. Spartein.

beiden H-Atome und besteht aus lauter Sesselformen. Die modellmäßige Konstruktion einer solchen Verbindung besteht praktisch in der Verknüpfung zweier gewöhnlicher trans-Norlupinanringe in 1,3-Stellung und gelingt ohne Schwierigkeiten[8] (Abb. 1 und 3[10]).

Wir haben nun, wie bereits in einer kurzen Mitteilung berichtet wurde[11], ausgehend von den Ergebnissen, die man bei der Konstellationsanalyse von alicyclischen Verbindungen erhalten hat und die in einzelnen Fällen mit Erfolg auf hydrierte Heterocyclen übertragen wurden, versucht, auch den genauen räumlichen Bau des Sparteins zu ermitteln. Für die Ringe A und B im Spartein darf der gleiche Aufbau wie im α-Isospartein angenommen werden, also ein trans-Norlupinanring aus

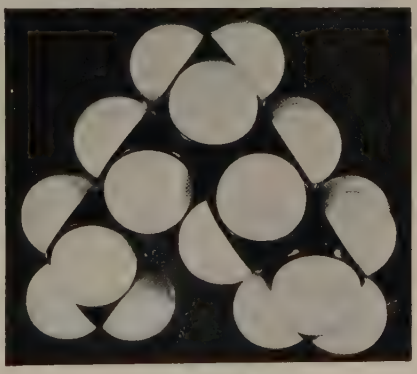


Abb. 3. α-Isospartein.

[7] *M. Przybylska* und *W. H. Barnes*, Acta Crystallogr. **6**, 377 (1953).

[8] Theoretisch wäre auch ein Aufbau des Moleküls unter Benutzung von cis-Norlupinan für eine oder beide Molekülhälften denkbar, doch sprechen, abgesehen vom röntgenographischen Befund, energetische — cis-Norlupinan hat eine größere innere, „nichtklassische" Spannung als trans-Norlupinan — wie vor allem sterische Gründe gegen ein solches Bauprinzip[9]. Die modellmäßige Konstruktion dieser Molekülform ist bei Beibehaltung des Tetraederwinkels völlig unmöglich.

[9] Eine solche Stereoformel für α-Isospartein wurde von *L. Marion* angegeben. Bull. soc. chim. France **1954**, 1193.

[10] *Stuart-Briegleb*-Kalotten.

[11] *F. Galinovsky* und *P. Knoth*, Naturwiss. **41**, 454 (1954).

Sesselformen. Die Berechtigung zu dieser Annahme ist durch die Tatsache gegeben, daß in der oben erwähnten Überführung von Lupanin über Dehydrolupanin in ν-Isolupanin ein Übergang von der Sparteinreihe in die ν-Isosparteinreihe ohne Veränderung der Ringe A und B möglich ist. Für die Ringe C und D im Spartein ist — wie Modellbetrachtungen deutlich zeigen — ein Aufbau aus einem gewöhnlichen trans-Norlupinanring mit zwei Sesselformen, wie er im ν-Isospartein vorliegt, unmöglich. Zur Methylenbrücke trans-ständiger Methinwasserstoff läßt sich nur mit einem cis-Norlupinanring herstellen, wenn man am Aufbau aus Sesselformen festhält. Dem Spartein muß demnach ein Aufbau aus einem trans-Norlupinanring für die Ringe A und B und einem cis-Norlupinanring für die Ringe C und D zugesprochen werden (Abb. 2 und 4).

Abb. 4. Spartein.

Wie in einer vor kurzem erschienenen Arbeit über die Konfiguration des Lupinins näher ausgeführt wurde[12], ist beim Norlupinan eine Stereoisomerie noch nicht beobachtet worden und unter normalen Bedingungen liegt wohl die energetisch begünstigte trans-Form, die sterisch dem trans-Dekalin entspricht, vor[13].

Der Übergang des cis-Norlupinans in die trans-Form sollte viel leichter erfolgen als der analoge Vorgang beim Dekalin, weil anzunehmen ist, daß der Stickstoff durch die Ebene der benachbarten C-Atome durchschwingen kann. Im komplizierten Gefüge des Sparteinmoleküls hingegen kann das Durchschwingen des N-Atoms nicht mehr glatt erfolgen und so wird die relativ große Stabilität des cis-Norlupinanringes im Spartein-

---

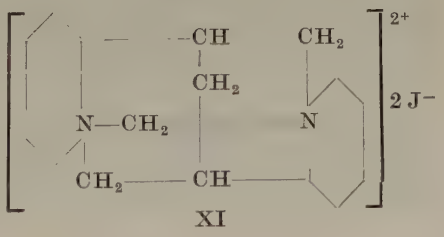
[12] *F. Galinovsky* und *H. Neswadba*, Mh. Chem. **85**, 1300 (1954). — Siehe auch *R. C. Cookson*, Chem. and Ind. **1953**, 337.

[13] Bezüglich des Vorkommens eines trans-Norlupinanringes im Lupinin wäre noch zu erwähnen, daß, wie nach neueren Arbeiten über cis-Dekalin und seine Derivate anzunehmen ist[14], nur er das Auftreten von zwei relativ stabilen Stereoisomeren, Lupinin und epi-Lupinin, erklärt. Läge ein cis-Norlupinan vor, so wurde ein axialer Substituent, wie es die Oxymethylgruppe des Lupinins ist, durch Konversion der beiden Ringhälften des cis-Norlupinans in die energetisch begünstigte äquatoriale Stellung umklappen. Dann wäre nur diese eine stabile Verbindung zu erwarten.

[14] Siehe *W. Klyne*, Progress in Stereochemistry, S. 41. London: Butterworths Scient. Publ. 1954. Dort weitere Literaturangaben.

molekül und damit die des Sparteins selbst verständlich. Immerhin erschien in Analogie zu den Verhältnissen bei den beiden Dekalinen unter Verwendung geeigneter Katalysatoren eine Überführung des cis-Norlupinanringes in die trans-Form, also die Umwandlung des Sparteins in α-Isospartein, möglich und untersuchenswert. Bei der Umwandlung des cis-Dekalins in die trans-Verbindung hat sich Aluminiumchlorid als Katalysator gut bewährt[15]. Wir haben Spartein mit $AlCl_3$ im Stickstoffstrom bei 210 bis 230° erhitzt und konnten tatsächlich in durchschnittlich 20- bis 25%iger Ausbeute α-Isospartein erhalten. Diese Isomerisierungsreaktion stellt einen sehr einfachen Weg zur Darstellung von α-Isospartein dar[16].

Die bisherigen Betrachtungen über den Bau des Sparteins waren gemäß den Erfahrungen der Konstellationsanalyse unter der Annahme des ausschließlichen Vorliegens von Sesselformen erfolgt. Modellmäßig ließe sich das Spartein auch aus zwei trans-Norlupinanringen, allerdings unter Benutzung einer Wannenform im Ring C konstruieren. Ein solches Spartein mit Ring C in Wannenform unterscheidet sich, wie man am Modell sieht, durch den weit größeren Abstand der N-Atome und besonders durch die Richtung ihrer vierten potentiellen Bindungen wesentlich von der bisher betrachteten Form mit cis-Norlupinanring und Sesselform. Mit Hilfe der klassischen Methode, durch Ringschlußreaktionen Einblick in die räumlichen Verhältnisse eines Moleküls zu erlangen, ließ sich eine Entscheidung dadurch treffen, daß wir Spartein mit Methylenjodid bei 180° umsetzten und dabei eine kristallisierte Additionsverbindung erhielten, der die Formel XI zukommen muß[17]. Die Bildung dieses diquartären Salzes, die mit der Entstehung zweier neuer Sechsringe in Sesselform verbunden ist, entspricht vollkommen der Bildung des Diaza-adamantan-dihydrojodides aus Bispidin und



XI

---

[15] *N. Zelinsky* und *M. Turowa-Pollak*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1292 (1925); **65**, 1299 (1932).

[16] Präparativ noch brauchbarer zur Darstellung von α-Isospartein aus Spartein ist eine Methode, die vom Spartein-N-oxyd ausgeht. Wir werden demnächst darüber berichten. Siehe auch XIV. Internat. Kongr. für reine und angewandte Chemie, Referentenband, Nr. 229, S. 147. Zürich. 1955.

[17] Es ist von Interesse, daß schon *M. Scholtz* und *P. Pawlicki*, Arch. Pharmaz. **242**, 513 (1904), aus Spartein und o-Xylylenbromid ein Addukt erhielten, ohne natürlich damals diesen Befund für eine Untersuchung der sterischen Verhältnisse des Sparteins auswerten zu können.

Methylenjodid[18]. Diese Umsetzung von Spartein mit Methylenjodid stellt einen klaren Beweis für das Vorliegen einer Sesselform im Ring C dar und legt den räumlichen Bau des Sparteins eindeutig im Sinne von Abb. 2 bzw. 4 fest. Somit unterscheiden sich Spartein und α-Isospartein bezüglich ihres räumlichen Baues nur durch die Art der Angliederung des Ringes D an den Ring C. Da dieser Unterschied für die Reaktion mit Methylenjodid belanglos ist, so sollte α-Isospartein wie Spartein Ringschluß mit Methylenjodid ergeben. Dies konnte experimentell bestätigt werden.

Abb. 5. β-Isospartein.

Die Kalottenmodelle von α-Isospartein (Abb. 3) und Spartein (Abb. 4) zeigen den symmetrischeren und kugelförmigeren Bau des α-Isosparteins im Vergleich zum Spartein. Die erhöhte Flüchtigkeit und Kristallisationstendenz des α-Isosparteins wird so verständlich. Daß diese Verbindung das energieärmere Isomere vorstellt, haben bereits *Winterfeld* und *Rauch*[6] auf Grund der Kristallisationsfähigkeit angenommen. Die Kenntnis des genauen räumlichen Baues dieser beiden Basen läßt diesen Energieunterschied noch besser verstehen.

Abb. 6. β-Isospartein.

Was das dritte mögliche Isomere mit Sparteingerüst, das β-Isospartein[19], betrifft, so muß, da beide H-Atome an C_6 und C_{14} in trans-Stellung zur Methylenbrücke stehen, ein Aufbau aus zwei cis-Norlupinanringen durchwegs mit Sesselformen angenommen werden (Abb. 5). Auch die Konstruktion einer solchen Verbindung aus Atomkalotten begegnet keinerlei Schwierigkeiten

[18] *F. Galinovsky* und *H. Langer*, Mh. Chem. **86**, 449 (1955). — *H. Stetter* und *H. Henning*, Chem. Ber. **88**, 789 (1955). Wir erhielten zuerst das Bispidin flüssig, während bei einem weiteren Versuch die Base wie bei *Stetter* und *Henning* teilweise kristallisiert anfiel. Über das Pikrat gereinigtes, völlig wasserfreies Bispidin kristallisierte sofort, was mit seinem, dem Bicyclononan entsprechenden Bau in Einklang steht. Die Veröffentlichung dieser Versuche erfolgt demnächst.

[19] Ein Derivat dieser Verbindung ist das von *L. Marion, N. J. Leonard* und *B. P. Moore*, Canad. J. Chem. **31**, 181 (1953), aufgefundene Lupanolin. Siehe auch *P. B. Moore* und *L. Marion*, ibid. **31**, 187 (1953).

Anm. bei der Korrektur: Inzwischen ist auch das β-Isospartein selbst in der Natur aufgefunden worden. *M. Carmack, B. Douglas, E. W. Martin*

(Abb. 6). Die Verbindung besitzt wie das α-Isospartein eine zweizählige Symmetrieachse, ist also symmetrischer gebaut als das Spartein und hat infolge des Vorliegens von zwei cis-Norlupinanringen die größte nichtklassische Spannung von allen Isomeren des Sparteins.

Die gemäß Abb. 2 ermittelte Konfiguration des Sparteins läßt nunmehr zahlreiche Eigenschaften dieser Base und ihrer Derivate verstehen, deren Erklärung bisher Schwierigkeiten bereitet hat. Der geringe Abstand zwischen den N-Atomen macht die schwierige Bildung von Dijodalkylaten verständlich trotz leichter Bildung isomerer Monojodalkylate[17]. Am Kalottenmodell erkennt man deutlich, daß es zur Bildung von Dijodalkylaten stärkerer Deformation bedarf, während die beiden Monojodalkylate glatt konstruierbar sind. *Moureu* und *Valeur* haben seinerzeit festgestellt[20], daß die Jodhydrate der isomeren Sparteinmonojodmethylate beim Erhitzen unter Abspaltung von Jodmethyl das gleiche Sparteinmonojodhydrat liefern. Heute läßt sich das Verhalten dieser Verbindungen leicht verstehen, wenn man bedenkt, daß bei Sparteinmonojodhydrat zufolge der Nähe der beiden N-Atome ein Protonenübergang von einem N-Atom zum anderen über eine Wasserstoffbrücke erfolgen kann.

Abb. 7. 8,16-Dioxospartein.

Eine weitere charakteristische Eigenschaft des Sparteins ist die leichte Oxydierbarkeit zum Oxospartein. Es wird dabei nur die CH_2-Gruppe C_8 oxydiert, die von allen vier neben den beiden N-Atomen stehenden CH_2-Gruppen durch die räumliche Nähe der H-Atome gerade an dieser Stelle des Moleküls und ihre damit verbundene gegenseitige Beeinflussung sterisch am meisten behindert erscheint[21].

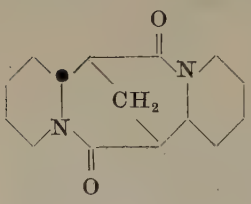
---

und *H. Suss*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 4435 (1955), konnten aus *Lupinus sericeus Pursh* eine kristallisierte Base namens Spartalupin isolieren und analytisch und synthetisch beweisen, daß es sich um β-Isospartein handelt.

[20] *Ch. Moureu* und *A. Valeur*, C. r. acad. sci., Paris **140**, 1645 (1905).

[21] Anm. bei der Korrektur: In einer vor kurzem erschienenen Arbeit von *J. Schreiber* und *A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta **38**, 1529 (1955), wird bei Chromsäurereoxydationen gesättigter sekundärer Alkohole der Steroidreihe gezeigt, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Oxydation um so rascher verläuft, je größer der damit verbundene Abbau der nichtklassischen Spannung im Molekül ist. Auch für die leichte Oxydier-

Schließlich soll noch an Hand des Kalottenmodells von 8,16-Dioxospartein[22] (Formel XII, Abb. 7) versucht werden, die Unterschiede im chemischen Verhalten der beiden Lactamgruppen und damit auch die auffälligen Unterschiede im reaktiven Verhalten von Aphyllin (V) und Oxospartein (VI) zu erklären. An dem Kalottenmodell (Abb. 7) erkennt man deutlich, daß aus sterischen Gründen der Zutritt eines Protons an die Lactamgruppe im Ring B ungleich leichter erfolgen kann als an die stärker abgeschirmte Lactamgruppe im Ring C. So wird also die leichtere Hydrolysierbarkeit und Hydrierbarkeit der ersteren, die dem Aphyllin entspricht, gegenüber der zweiten, die dem Oxospartein entspricht, verständlich.



XII

Der hier angegebene genaue räumliche Bau der drei Stereoisomeren mit Sparteingerüst steht somit in bestem Einklang mit den bisher erhaltenen Ergebnissen, die die Konfiguration dieser Alkaloide und ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften betreffen, und den teilweise auffälligen Unterschieden in den reaktiven Eigenschaften mancher ihrer Derivate.

Experimenteller Teil.

Umlagerung von Spartein in α-Isospartein.

1,36 g (—)-Spartein wurden in einem Einkugelrohr, das im oberen Teil einen seitlichen, mit einem $CaCl_2$-Rohr versehenen Ansatz hatte, mit 0,86 g frisch sublimiertem $AlCl_3$ 9 Stdn. im Stickstoffstrom auf 210 bis 230° (Metallbad) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der bräunlich gefärbte, feste Rückstand vorsichtig mit verd. Salzsäure zersetzt, die wäßr.-salzsaure Lösung mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Aus der Ätherlösung wurden 0,76 g eines farblosen, bei 120° Luftbadtemp. und 0,02 Torr destillierenden Öles erhalten, während 0,42 g eines nicht destillablen Rückstandes hinterblieben. Beim Versetzen des Destillats mit wasserhaltigem Aceton trat Kristallisation ein. Dieses Kristallisat, das Hydrat des α-Isosparteins, wurde aus wäßr. Aceton umgelöst. Schmp. 104 bis 105°. Der Schmp. der wasserfreien Base, der aus der Literatur nicht eindeutig ersichtlich war, wurde durch Destillation des reinen Produktes im Vak. in eine Schmelzpunktskapillare, Abschmelzen im Vak. und nachfolgende Schmp.-Bestimmung ermittelt. Er lag bei 60,5°. Die Ausbeute an reinem α-Isospartein betrug 0,30 g, das sind 22,1% d. Th. Aus der Drehung des Destillats ($[\alpha]_D^{20} = -32{,}6°$) errechnet: 25%, bezogen auf die eingesetzte Sparteinmenge.

Dipikrat: Es wurde in alkohol. Lösung hergestellt und schmolz bei 221° u. Zers.

---

barkeit des Sparteins zum Oxospartein scheint die Verringerung der nichtklassischen Spannung ausschlaggebend zu sein.

[22] *F. Galinovsky* und *G. Kainz*, Mh. Chem. **77**, 137 (1937).

Die Identität der durch Umlagerung erhaltenen Verbindung mit α-Isospartein wurde durch Mischschmp. des Hydrats, des wasserfreien Produktes und des Dipikrates erwiesen. Das zum Vergleich benötigte α-Isospartein war nach *Leonard* und *Beyler*[6] hergestellt worden.

Die Umlagerung in die α-Isosparteinreihe gelang nicht bei den sauerstoffhaltigen Derivaten Oxospartein und Lupanin unter völlig analogen Bedingungen wie bei der eben beschriebenen Umlagerung, auch nicht bei Anwendung eines größeren Überschusses an $AlCl_3$.

Umsetzung von Spartein mit Methylenjodid.

2,2 g Spartein wurden mit 9 g destilliertem Methylenjodid in N_2-Atmosphäre 8 Stdn. im Bombenrohr auf 170 bis 180° erhitzt. Nach dem Öffnen des Rohres wurde der rotbraungefärbte, stark verharzte Rohrinhalt mit Chloroform und anschließend mit warmem Wasser extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser ausgeschüttelt und die wäßr. Extrakte vereinigt, filtriert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Versetzen mit Alkohol. Das Kristallisat (0,48 g) wurde durch Auskochen mit absol. Alkohol und Umlösen aus 90%igem, wäßr. Alkohol gereinigt. Große Nadeln vom Schmp. 345° korr. *(Kofler)*.

$C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_2J_2$. Ber. C 38,24, H 5,62, N 5,58, J 50,56.
Gef. C 38,64, H 5,84, N 5,58, J 50,29.

Die Jodbestimmung wurde durch Titration mit $AgNO_3$ nach *Fajans* durchgeführt.

Umsetzung von α-Isospartein mit Methylenjodid.

0,68 g wasserfreies α-Isospartein wurden mit 3 g Methylenjodid in N_2-Atmosphäre 6 Stdn. im Rohr auf 180° erhitzt. Die Aufarbeitung des dunkelbraunen Reaktionsproduktes geschah in der für die Umsetzung des Sparteins mit Methylenjodid beschriebenen Weise. Es hinterblieb nach dem Abdampfen des Wassers im Vak. ein Kristallisationstendenz zeigender Rückstand, der, aus wäßr. Alkohol umgelöst, schließlich 0,2 g an reinem Produkt vom Schmp. 351° korr. *(Kofler)* lieferte. Das Gemisch mit dem Addukt des Sparteins zeigte eine Schmelzpunktsdepression von 20°.

$C_{15}H_{26}N_2 \cdot CH_2J_2$. Ber. C 38,24, H 5,62, J 50,56.
Gef. C 38,18, H 5,79, J 50,30.

Die Jodbestimmung wurde wie oben durchgeführt.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Instituts ausgeführt.

Über die Alkaloide der Granatapfelbaumrinde. IV[1].

Von

O. Vogl* und G. Bianchetti.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. Oktober 1955.)

Die früheren Befunde über den Gehalt an Isopelletierin in der Granatapfelbaumrinde wurden an 5 weiteren Rindenproben bestätigt. Isopelletierin wurde zu 30 bis 40% in den Gesamtalkaloiden aufgefunden.

Versuche zeigen, daß das opt.-akt. Methylisopelletierin in schwach alkalischer Lösung bei 20° wohl racemisiert, aber nicht zersetzt wird.

Vor einigen Jahren nahmen *F. Galinovsky* und *O. Vogl*[1a] erneut die Untersuchung der Granatapfelbaumalkaloide auf, mit dem Ziele, die Frage der Konstitution des Pelletierins, dem *Heß*[2] die Formel eines β-(2-Piperidyl)-propionaldehyds zugeschrieben hatte, endgültig zu klären. Bei der Synthese des Piperidylpropionaldehyds aus α-Indolizidon[3], durch Reduktion mit $^1/_4$ Mol $LiAlH_4$, hatte es sich gezeigt, daß diese Verbindung entsprechend ihrem Charakter als ω-Aminoaldehyd äußerst unbeständig ist und ihr andere Eigenschaften zukommen, als sie in der Literatur für das Pelletierin beschrieben sind. Es wurde dann eine Rindenprobe des Granatapfelbaumes und ein Pelletierinhydrobromid (Merck) untersucht[1a]. In beiden Fällen wurde nun Isopelletierin (I) im flüssigen Alkaloidanteil in weit größerer Menge aufgefunden, als nach

* Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, Princeton University, Princeton, New Jersey, USA.

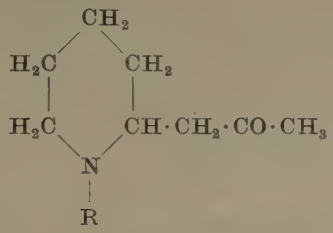
** Gegenwärtige Adresse: Istituto di Chimica Industriale dell'Universita di Milano, Milano, Italien.

[1] a) I.: *F. Galinovsky* und *O. Vogl*, Mh. Chem. **83**, 1055 (1952). b) II.: *F. Galinovsky, G. Bianchetti* und *O. Vogl*, Mh. Chem. **84**, 1221 (1953). c) III.: *F. Galinovsky* und *F. Höllinger*, Mh. Chem. **85**, 1012 (1954).

[2] *K. Heß* und *A. Eichel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1192 (1917).

[3] *F. Galinovsky* und *R. Weiser*, Exper. **6**, 977 (1950). — *F. Galinovsky, O. Vogl* und *R. Weiser*, Mh. Chem. **83**, 114 (1952).

den Literaturangaben[4] zu erwarten war. Im Anschluß an diese Versuche und die Synthese des β-(2-Piperidyl)-propionaldehyds wurde die Vermutung geäußert, daß das bisher genannte „Pelletierin" der Literatur in Wahrheit Isopelletierin (I) ist. Diese Vermutung sollte durch Untersuchung weiterer Rindenproben erhärtet werden, worüber wir in dieser Mitteilung berichten.



I: R = H
II: R = CO · CH_3
III: R = C_2H_5
IV: R = CH_3

Es wurden 5 verschiedene Wurzelrinden aus Algerien und Italien extrahiert und auf ihren Alkaloidgehalt untersucht. Sie enthielten bis zu 0,25% an destillierbaren Rohalkaloiden. Die Extraktion und die Aufarbeitung wurde so durchgeführt, wie wir sie in unserer I. Mitteilung bereits beschrieben haben.

Zur Trennung der sekundären Basen von den tertiären wurde acetyliert und die Acetylprodukte aus saurer Lösung extrahiert: aus alkalischer Lösung wurden die tertiären Basen erhalten. Aus dem Acetylprodukt wurden die Mengen der sekundären Basen berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1.

Herkunftsort	Datum der Sammlung	% Gesamtalkaloide in der Rinde	% sekundäre Basen	% tertiäre* Basen
Italien	unbekannt	0,09	46	54
Algerien[a]	Herbst 1951	0,25	42	58
Insel Elba[b]	Herbst 1951	0,16	46	54
Salerno[c]	Sommer 1953	0,12	41	59
Nordafrika[d]	Herbst 1952	0,18	43***	57

[a] Fa. Prolabo, Paris**.
[b] Fa. Canzi, Mailand.
[c] Fa. Galbiati, Mailand.
[d] Fa. S. B. Penick and Co., New York**.

* Die angegebenen Prozentgehalte an tertiären Alkaloiden sind berechnet; die tatsächlich gefundenen Werte entsprechen im Durchschnitt 90% der berechneten.

** Wir danken den beiden Firmen für die kostenlose Überlassung der Granatapfelbaumrinden bestens.

*** *R. Höllinger*, Dissertation Universität Wien (1955).

[4] *K. Heß*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1005 (1919).

Es sei betont, daß als Prozent Gesamtalkaloide in der Tabelle nur die bis zu 140° (Luftbadtemperatur) bei 12 Torr *destillierbaren* Anteile angegeben sind.

Die Acetylverbindung (II) wurde mit $LiAlH_4$, wie früher beschrieben[1a], reduziert und der Aminoalkohol mit CrO_3 zum Keton oxydiert.

70% an reinem N-Äthylisopelletierin (III) wurden nach diesen beiden Reaktionsstufen in Form des Pikrats erhalten, das in Äther gefällt sofort kristallisierte, bei 136 bis 138° schmolz und durch einmaliges Umlösen auf den richtigen Schmp. des N-Äthylisopelletierins (141°) gebracht wurde. Diese Methode war früher schon an Mischungen von synthetischem Isopelletierin (I) und Methylisopelletierin (IV) in verschiedenen Mengenverhältnissen hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit zur Trennung der beiden Alkaloide und zum Nachweis des Isopelletierins studiert und auch in quantitativer Hinsicht als gut verwendbar gefunden worden. Wenn man die Ausbeuten von N-Äthylisopelletierin aus N-Acetylisopelletierin bei einem synthetischen und natürlichen Gemisch betrachtet, so wird ersichtlich, daß zumindest 80 bis 90% der sekundären Basen im Rohalkaloidgemisch aus Isopelletierin bestehen, was einem durchschnittlichen Gehalt von 35 bis 40% an diesem Alkaloid in den destillierbaren Alkaloiden entspricht. Wenn man aber auch nur die tatsächlich erhaltenen Mengen an N-Äthylisopelletierinpikrat auf Isopelletierin umrechnen würde, so käme man noch auf einen Wert von 30 bis 35%.

Chilton und *Partridge*[5] fanden in ihrer Arbeit über die verteilungschromatographische Trennung der Granatapfelbaumalkaloide in verschiedenen Rinden zirka 25 bis 40% an „Pelletierin", für das sie einen Pikratschmp. von 150 bis 151° angeben. Die von ihnen gefundenen Prozentgehalte an „Pelletierin" sind im allgemeinen in guter Übereinstimmung mit den von uns gefundenen Werten von Isopelletierin.

Wie in der III. Mitteilung dieser Reihe[1c] erwähnt wurde, halten wir das von *Chilton* und *Partridge* erhaltene „Pelletierin" für identisch mit Isopelletierin; leider war es nicht möglich, einen direkten Vergleich durchzuführen.

Wir wollen noch der Vollständigkeit halber auf die Schmp. einiger Derivate von racem. „Pelletierin", Isopelletierin und Methylisopelletierin aus Granatapfelbaumrinde sowie synthetischem Isopelletierin und Methylisopelletierin, wie sie in der Literatur angegeben sind, eingehen und haben diese in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Man sieht aus dieser tabellarischen Zusammenstellung einwandfrei die Ähnlichkeit der Schmp. der Salze von „Pelletierin" und Isopelletierin[18].

---

[5] *J. Chilton* und *M. W. Partridge*, J. Pharmac. Pharmacol. **2**, 784 (1950).

[18] Auf die Ähnlichkeit der Schmp. der Pikrate haben vor kurzer Zeit auch *J. P. Wibaut* und Mitarb.[17] aufmerksam gemacht.

Tabelle 2.

	Pikrat	Hydrochlorid	Hydrobromid	Pikrolonat
„Pelletierin"	150 bis 151°[6, 7]	143 bis 144°[6]	140°[6, 7]	172,5 bis 173,5°[8]
Isopelletierin	154°[4, 10]	149°[4]	137 bis 138°[10, 11]	
	151 bis 152°[11]	143°[12]		
Methylisopelletierin	152 bis 153°[13]	155 bis 156°[10, 11]	151 bis 152°[7, 10, 11, 12]	
	153 bis 154°[10, 14]	157 bis 158°[12]		
	155°[11, 12]			
	158°[7]			
Isopelletierin, synth.	147 bis 148[14]	144 bis 145°[14]	137°[9b, 14, 17]	177 bis 179°[15]
	147,5 bis 148,5°[15]	143°[9b, 12]	135°[12]	178 bis 180°[1a]
	147 bis 149°[12]		178 bis 180[a1e]	
	148 bis 149°[1a, 9a]			
Methylisopelletierin, synth.	155 bis 156°[12, 14]	158°[9a, 12 14]	150 bis 151°[14]	
	157°[16]	155 bis 156°[17]	151 bis 152°[12]	
	157 bis 158°[9a]			

[6] *K. Heß*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 368 (1917).
[7] *K. Heß* und *A. Eichel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1386 (1917).
[8] *J. P. Wibaut* und *M. G. J. Beets*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **59**, 653 (1940).
[9] a) *F. Galinovsky*, *A. Wagner* und *R. Weiser*, Mh. Chem. **82**, 551 (1951).
b) *F. Galinovsky* und *O. Vogl*, unveröffentlichte Versuche.
[10] *K. Heß* und *R. Grau*, Ann. Chem. **441**, 101 (1925).
[11] *K. Heß*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 964 (1919).
[12] *K. Heß* und *O. Littmann*, Ann. Chem. **494**, 7 (1932).
[13] *A. Piccinini*, Gazz. chim. Ital. **29 II**, 311 (1899).
[14] *J. Meisenheimer* und *E. Mahler*, Ann. Chem. **462**, 301 (1928).
[15] *J. P. Wibaut*, *C. C. Kloppenburg* und *M. G. J. Beets*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **63**, 134 (1944).
[16] *J. P. Wibaut* und *C. C. Kloppenburg*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **65**, 100 (1946).
[17] *J. P. Wibaut*, *H. C. Beyermann* und *P. H. Enthoven*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **73**, 102 (1954).

Eine Ausnahme macht nur das D-Bitartrat. Während wir bei Spaltungsversuchen kein kristallisiertes Isopelletierin-D-bitartrat erhalten konnten, beschreiben *Heß* und *Eichel*[19] ein kristallisiertes „Pelletierin"-bitartrat vom Schmp. 129° und einer spez. Drehung von + 21,0°. Diese Daten stimmen auffallend überein mit den von uns gefundenen des Methylisopelletierin-D-bitartrats: Schmp. 130 bis 131°, $[\alpha]_D^{20} = +21{,}1°$ (Wasser)[1b], während *Heß* für diese Verbindung einen Schmp. von 133 bis 134° und eine Drehung von + 22,77° angibt[9].

Wie in einer früheren Mitteilung[1b] beschrieben wurde, racemisieren sich opt.-akt. Methylisopelletierin und Isopelletierin beim Stehen in schwach alkalischer Lösung (pH 7 bis 10) bei Zimmertemperatur. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit[20] fanden nun *Wibaut, Beyerman, Hollstein, Muller* und *Greuell*[20], daß sich Methylisopelletierin bei mehrstündigem Kochen mit konzentrierter Sodalösung zersetzt[21], wobei es sich in andere Produkte umwandelt, die teilweise papierchromatographisch getrennt und nachgewiesen werden können[22]. Eine solche Zersetzung spielt

[19] *K. Heß* und *A. Eichel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 741 (1918).

[20] *J. P. Wibaut, H. C. Beyerman, U. Hollstein, Y. M. F. Muller* und *E. Greuell*, Proc. Konink. Nederl. Akad. Wetensch., Amsterdam, Ser. B **58**, 56 (1955).

[21] Es kann angenommen werden, daß diese Zersetzung der Bildungsreaktion von Methylisopelletierin aus ω-Methylaminoaldehyd und β-Ketosäure entgegengesetzt verläuft; der intermediär gebildete Aminoaldehyd reagiert sofort weiter unter Bildung neuer Kondensationsprodukte. Siehe dazu die Spaltung von Cuskhygrin zum Hygrin in alkalischer Lösung [*K. Heß* und *H. Fink*, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 781 (1920)]. Die Zersetzung des Hygrins geht dabei analog der des Methylisopelletierins weiter, wie *Galinovsky* und *Zuber* (unveröffentlichte Versuche) gefunden haben.

[22] Die genannten Autoren schreiben dann anschließend: "On the strength of the observation that the methylisopelletierine has disappeared for the greater part after some hours' boiling of the alkaline soda solution we consider it likely that the racemization of the optically active methylisopelletierine will play a minor part in the decrease in spezific rotation power of this alkaloid observed by *Galinovsky* et al."

Wenngleich es an sich durchaus unwahrscheinlich ist, daß Ergebnisse, die bei längerem Kochen in starker Sodalösung erhalten werden, Vorgänge interpretieren können, die bei 20° in schwach alkalischem Milieu mit erheblicher Geschwindigkeit ablaufen, so könnte dieser Satz doch die mißverständliche Meinung entstehen lassen, daß bei den Racemisierungsversuchen, wie sie *Galinovsky, Bianchetti* und *Vogl*[1b] beschrieben haben, die Drehungsabnahme des Methylisopelletierins nur zum geringeren Teil auf eine echte Racemisierung, zum größeren Teil aber auf eine Zersetzung der Base zurückzuführen wäre. Das ist, wie der von *Vogl* und *Bianchetti* oben angeführte einfache Versuch zeigt, aber keineswegs der Fall. Es handelt sich, woran wir bei der Durchführung der Racemisierungsversuche auch nie Grund hatten zu zweifeln, bei der von *Galinovsky, Bianchetti* und *Vogl*[1b] beobachteten Drehungsabnahme des (+)-Methylisopelletierins um eine echte Racemisierung, ebenso, wie sie früher von *Galinovsky* und *Zuber*[23] beim Hygrin beschrieben wurde. *F. Galinovsky.*

aber in schwach alkalischer Lösung bei Zimmertemperatur kaum eine Rolle. Wenn man opt.-akt. Methylisopelletierin, wie früher beschrieben[1b], als Bitartrat in wäßriger Lösung bei pH 10 und 15 bis 20° stehen läßt und die Base dann in üblicher Weise zurückgewinnt, erhält man das racem. Methylisopelletierin als Pikrat rein und praktisch quantitativ zurück.

Wir möchten noch erwähnen, daß das reine Methylisopelletierin selbst an der Luft weit beständiger ist als das Isopelletierin, eine Tatsache, die anscheinend noch zu wenig beachtet wurde. Während Isopelletierin sich an der Luft bald braun färbt und beim Destillieren immer wieder einen braunen Rückstand hinterläßt, ist Methylisopelletierin gegenüber dem Luftsauerstoff weit beständiger und färbt sich erst nach einiger Zeit gelb. Diese größere Unbeständigkeit des Isopelletierins und damit zusammenhängende Verluste an diesem Alkaloid bei der Extraktion und Aufarbeitung der Granatapfelbaumalkaloide dürften auch ein Grund sein, warum in der Literatur so wechselnde Ausbeuten an Isopelletierin bzw. an „Pelletierin" aus der Rinde beschrieben sind.

Experimenteller Teil.

Die Extraktion und Isolierung der Alkaloide wurde im wesentlichen wie früher[1a] durchgeführt und sei hier nur kurz an einem Beispiel beschrieben.

500 g gemahlene Rinde aus Italien (Nr. 1 in Tabelle 1) wurde in einem Soxhlet 40 Stdn. mit Methanol extrahiert, die Lösung mit HCl angesäuert und im Vak. weitgehend eingedampft. Der Rückstand wurde mit verd. HCl aufgenommen, mit Chloroform ausgeschüttelt, die wäßr. Lösung alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert; die erhaltenen Alkaloide wurden dann im Kugelrohr bei 10 Torr und bis 140° Luftbadtemp. destilliert: 0,448 g Rohalkaloide. Diese wurden mit Essigsäureanhydrid in üblicher Weise acetyliert und nach dessen Zersetzung das N-Acetylprodukt sauer mit Äther extrahiert, die Ätherlösung zur Entfernung der Essigsäure mit Sodalösung ausgeschüttelt und nach Abdampfen des Äthers das Acetylisopelletierin destilliert (0,266 g). Die wäßr. Lösung wurde alkalisch gemacht und die tertiären Basen mit Äther extrahiert (0,216 g).

Das N-Acetylisopelletierin wurde mit einem Überschuß $LiAlH_4$ zum 1-(α-N-Äthylpiperidyl)-propan-2-ol reduziert und dieses mit CrO_3, wie früher[1a] beschrieben, zum N-Äthylisopelletierin oxydiert. Nach der Destillation wurde das N-Äthylisopelletierin aus Äther als Pikrat gefällt. Schmp. 138°. Nach einmaligem Umlösen aus Alkohol lag der Schmp. bei 141 bis 142°. Die Gesamtausbeute, bezogen auf N-Acetylprodukt, betrug zirka 70%.

Racemisierung von (+)-Methylisopelletierin.

0,262 g (+)-Methylisopelletierin-D-bitartrat wurden in 10 ml Wasser gelöst, mit Natronlauge auf pH 10 gebracht und 12 Stdn. bei 20° stehengelassen. Die Lösung wurde dann mit HCl angesäuert (pH 5), im Vak. auf 3 bis 4 ml eingeengt, alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend aus-

[23] *F. Galinovsky* und *H. Zuber*, Mh. Chem. 84, 798 (1953).

gezogen. Die Ätherlösung wurde mit K_2CO_3 getrocknet und auf zirka 20 ml eingeengt, hierauf mit äther. Pikrinsäure das racem. Methylisopelletierin als Pikrat gefällt. Insgesamt 0,301 g Pikrat (91%), Schmp. 156 bis 158°. Umgelöst aus Alkohol: 0,27 g Pikrat vom Schmp. 157 bis 158°. Restliche Mengen des Pikrats wurden aus der ätherischen Mutterlauge erhalten.

Herrn Prof. Dr. *F. Galinovsky* danken wir herzlichst für seine dauernden Anregungen und sein Interesse an der Arbeit.

Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitteilung XLIX: Das sogenannte „1,3,5-Trichlor-2,4,6-tribrom-cyclohexan vom Schmelzpunkt 171°".

(Kurze Mitteilung.)

Von

R. Riemschneider.

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin-Dahlem.

(Eingelangt am 29. September 1955.)

Bei der gleichzeitigen Addition von Brom und Chlor an Benzol in stöchiometrischen Mengen soll nach *H. R. Frisch*[1] ein Isomerengemisch des 1,3,5-Trichlor-2,4,6-tribrom-cyclohexans[2] entstehen, aus dem $C_6H_6Cl_3Br_3$ vom Schmp. 171° (I) isoliert wurde. Die für I gefundenen Halogenwerte sind: Cl 22,38; Br 56,42 (ber. für $C_6H_6Cl_3Br_3$: Cl 25,07; Br 58,51). Die Stellung der Halogenatome wurde nicht bewiesen.

Bei mehrfacher Nacharbeitung der vom genannten Autor angegebenen Vorschrift zur Gewinnung von I gelangten wir zu Produkten, die sich in Dibromtetrachlor- und Tetrabromdichlor-cyclohexane der 1.2.3,4,5,6-Reihe zerlegen ließen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit unseren bisherigen Untersuchungen über die Simultanhalogenierung des Benzols: Wie in Mitt. XXXIX dieser Reihe[3a] gezeigt worden ist, haben wir aus Simultanhalogenierungsprodukten des Benzols folgende Verbindungen gut abtrennen können, wenn bestimmte Herstellungsbedingungen ein-

[1] J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1048 (1955).

[2] Die korrekte Bezeichnung nach *Beilsteins* Handbuch der Organischen Chemie wäre: 1,3,5-Tribrom-2,4,6-trichlor-cyclohexan, da Br vor Cl rangiert. Vgl. Mitt. XXX, Österr. Chem.-Ztg. **55**, 164 (1954).

[3] *R. Riemschneider*, a) Mitt. XXXIX, Chem. Ber. **88**, 1437 (1955). Vgl. auch Mitt. XXIX, Z. Naturforsch. **9** b, 751 (1954) und Mitt. XXII, ebenda **8** b, 617 (1953) sowie Chim. e Ind. (Milano) **37**, 531 (1955); b) Mh. Chem. **85**, 1133 (1954).

gehalten werden: α-, β-, γ-1,2-Dibrom-3,4,5,6-tetrachlor-cyclohexan vom Schmp. 166°, 285°, 123° bzw. α-1,2,3,4-Tetrabrom-5,6-dichlor-cyclohexan vom Schmp. 203° (α-, β-, γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$, α-$C_6H_6Cl_2Br_4$). Das von *Frisch*[1] beschriebene I-Präparat besteht vorwiegend aus den α-Isomeren von $C_6H_6Cl_4Br_2$ und $C_6H_6Cl_2Br_4$; es ist γ-$C_6H_6Cl_4Br_2$-haltig, da insektizide Wirksamkeit gefunden worden ist. Nach unseren Versuchen[3b] zeigt von den $C_6H_6Cl_4Br_2$-Isomeren nur das bei 123° schmelzende Stereoisomere der Konfiguration 1e2a(Br)3a4a5e6e(Cl) insektizide Wirksamkeit auf *Acanthoscelides*, *Calandra*, *Drosophila* und *Musca*. Die α-Isomeren von $C_6H_6Cl_4Br_2$ und $C_6H_6Cl_2Br_4$, die wegen Konfigurationsgleichheit (e.e.e.e.a.a)[3a] Mischkristalle bilden und so $C_6H_6Cl_3Br_3$ vortäuschen können, erwiesen sich als völlig unwirksam.

Man erhält bei der gleichzeitigen Einwirkung von Brom und Chlor auf Benzol sehr leicht Präparate, die zwischen 160 und 178° schmelzen, wenn nicht extreme Bromkonzentrationen angewendet werden. Die Zerlegung solcher Präparate in völlig reine Verbindungen gelingt oft nur schwer oder gar nicht. Um z. B. α-$C_6H_6Cl_4Br_2$ und α-$C_6H_6Cl_2Br_4$ schmelzpunktrein zu gewinnen, muß die Simultanhalogenierung unter sehr verschiedenen Bedingungen vorgenommen werden, und zwar haben wir das zur Abtrennung von α-$C_6H_6Cl_4Br_2$ dienende Rohprodukt *durch Einleiten von Chlor in Benzol, das 1 bis 2% Brom enthält*, hergestellt, das zur Abtrennung von α-$C_6H_6Cl_2Br_4$ dienende Rohprodukt *durch Einleiten von Chlor in einen großen Überschuß mechanisch gerührten Broms und gleichzeitiges Eintropfen von Benzol* (Bromkonzentration über 80%). Vgl. Mitt. XXXIX[3a].

Untersuchungen binärer metallischer Systeme mit Hilfe des Amalgamverfahrens. Das System Eisen—Zinn.

(Kurze Mitteilung.)

Von

F. Lihl und **H. Kirnbauer.**

Aus dem Institut für anorganische chemische Technologie der Technischen Hochschule Wien.

(Eingelangt am 30. September 1955.)

Die Überprüfung des Systems Eisen—Zinn mit Hilfe des Amalgamverfahrens ergab, entsprechend einer Temperatur von 300° C, eine sehr gute Übereinstimmung mit dem isothermen Schnitt durch das Schmelzdiagramm. Auch die neu ermittelten Gitterkonstanten der Phasen FeSn und $FeSn_2$ weichen nur wenig von den bereits bekannten Werten ab.

Die thermische Untersuchung von Eisen-Zinn-Legierungen wird durch die ein breites Konzentrationsintervall umfassende Mischungslücke im flüssigen Zustand sehr erschwert. Das erste Zustandsbild dieses Systems wurde von *E. Isaac* und *G. Tammann*[1] aufgestellt, es ist jedoch, ebenso wie das von *F. Wever* und *W. Reinecken*[2] angegebene Diagramm, heute als überholt anzusehen. Die späteren von *C. A. Edwards* und *A. Preece*[3] sowie *W. F. Ehret* und *A. F. Westgren*[4] auf Grund mikroskopischer und röntgenographischer Untersuchungen entwickelten Zustandsdiagramme stimmen jedoch in den wesentlichsten Zügen miteinander überein.

Den Ergebnissen der letztgenannten Forscher zufolge existieren im System Eisen—Zinn bei Raumtemperatur zwei intermediäre Kristallarten der Zusammensetzung FeSn (68 Gew.-% Sn) und $FeSn_2$ (81 Gew.-% Sn). Über die Struktur dieser Phasen ist folgendes bekannt:

FeSn kristallisiert in einer hexagonalen Elementarzelle vom B 35-Typ mit den Gitterabmessungen $a = 5{,}29\ k\,X\,E$ und $c = 4{,}44\ k\,X\,E$ und ist isomorph mit CoSn[5].

$FeSn_2$ besitzt eine tetragonale Elementarzelle vom C 16-Typ (Al_2Cu-Typ)[6], ist jedoch nicht mit der analogen Phase des Systems Kobalt—Zinn strukturell identisch. Die Gitterabmessungen betragen $a = 6{,}53_0\ k\,X\,E$ und $c = 5{,}32_8\ k\,X\,E$.

Im folgenden soll über die Ergebnisse einer mit Hilfe des Amalgamverfahrens[7] durchgeführten Überprüfung des Systems Eisen—Zinn berichtet werden. Wie bei der Untersuchung der Systeme Nickel—Zinn[8] und anderer binärer Legierungssysteme[9, 10, 11, 12, 13] sind auch für die Herstellung von Eisen-Zinn-Legierungen die Bedingungen des Amalgammischverfahrens erfüllt.

Eisenamalgam mit 5,31% Eisen und Zinnamalgam mit 43,4% Zinn wurden in entsprechenden Verhältnissen unter Erwärmen am Wasserbad innig miteinander vermengt und die so erhaltenen Mehrmetallamalgame unter dauerndem Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Wärmebehandlung dieser Amalgame erfolgte bei 380° C in strömendem, kata-

---

[1] *E. Isaac* und *G. Tammann*, Z. anorg. Chem. **53**, 321 (1907).
[2] *F. Wever* und *W. Reinecken*, Z. anorg. Chem. **151**, 349 (1926).
[3] *C. A. Edwards* und *A. Preece*, J. Iron Steel Inst. **124**, 41 (1931).
[4] *W. F. Ehret* und *A. F. Westgren*, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 1335 (1933).
[5] *O. Nial*, Svensk Kem. Tidskr. **59**, 177 (1947).
[6] *H. Nowotny* und *K. Schubert*, Z. Metallkunde **37**, 23 (1946).
[7] *F. Lihl*, Z. Metallkunde **46**, 434 (1955).
[8] *F. Lihl* und *H. Kirnbauer*, Mh. Chem. **86**, 745 (1955).
[9] *F. Lihl* und *A. Demel*, Z. Metallkunde **43**, 307 (1952).
[10] *F. Lihl*, Arch. Eisenhüttenwesen **25**, 475 (1954).
[11] *F. Lihl* und *P. Jenitschek*, Z. Metallkunde **45**, 696 (1954).
[12] *F. Lihl* und *E. Buhl*, Z. Metallkunde, im Druck.
[13] *F. Lihl* und *E. Weisbier*, Z. Metallkunde **46**, 579 (1955).

ytisch gereinigtem Wasserstoff bis zur vollständigen Entfernung des Quecksilbers. Da die Legierungen mit höheren Eisengehalten pyrophores Verhalten zeigten, wurden sie noch in Wasserstoffatmosphäre mit Benzol benetzt[14].

Das Ergebnis der röntgenographischen Untersuchung geht aus nachfolgender Tabelle 1 hervor. Als Gleichgewichtstemperatur kann 300° C angenommen werden.

Tabelle 1. Röntgenographisch festgestellte Phasen in Eisen-Zinn-Legierungen.

Gew.-% Sn	Phasen	Gew.-% Sn	Phase
0	α	62	FeSn
3	α	65	FeSn
5	α	67	FeSn
8	α	70	FeSn + ($FeSn_2$)
10	α	75	FeSn + $FeSn_2$
12	α + (FeSn)	78	FeSn + $FeSn_2$
15	α + FeSn	79	FeSn + $FeSn_2$
20	α + FeSn	80	(FeSn) + $FeSn_2$
30	α + FeSn	81	$FeSn_2$
50	α + FeSn	82	$FeSn_2$ + (Sn)
55	α + FeSn	85	$FeSn_2$ + Sn
60	(α) + FeSn	100	Sn

Hinsichtlich der im System Eisen—Zinn auftretenden Phasen besteht somit vollständige Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums. Auf Grund der visuellen Auswertung der Röntgenogramme müßte man allerdings der Phase FeSn einen verhältnismäßig breiten Homogenbereich zuschreiben. Da jedoch keine Gitterkonstantenänderung beobachtet werden konnte und ferner Legierungen bis 65% Eisen deutlich ferromagnetische Eigenschaften zeigten, erscheint der Schluß berechtigt, daß der Existenzbereich der Phase FeSn sehr schmal und praktisch auf die stöchiometrische Zusammensetzung beschränkt ist. Auch bezüglich der Zusammensetzung der Eisen-Zinn-Phasen herrscht daher ausgezeichnete Übereinstimmung mit dem Schmelzdiagramm.

Die Auswertung der Röntgenogramme der homogenen Phasen ergab:

FeSn: $a = 5{,}290\ k\ X\ E$, $c = 4{,}465\ k\ X\ E$, $c/a = 0{,}844$,
$FeSn_2$: $a = 6{,}526\ k\ X\ E$, $c = 5{,}300\ k\ X\ E$, $c/a = 0{,}812$.

Die Abweichungen von den bisher bekannten Zahlen sind somit nur gering. In ebenso guter Übereinstimmung steht die durch Messung der Gitterkonstantenänderung im Bereich der α-Mischkristalle ermittelte Sättigungsgrenze mit 9% Sn.

[14] *F. Lihl*, Mh. Chem. **81**, 632 (1950).

Über die Autoxydation von Nitrit zu Nitrat.

(Kurze Mitteilung.)

Von
E. Abel*.

(Eingelangt am 13. Oktober 1955.)

Eine kürzlich erschienene Publikation[1] über Stickstoffdioxyd als Katalysator für die Autoxydation von Bromwasserstoffsäure:

$$O_2 + 4\,HBr \rightarrow 2\,Br_2 + 2\,H_2O$$

läßt mich erneut[2] auf die im Titel genannte Autoxydation:

$$O_2 + 2\,NO_2^- \rightarrow 2\,NO_3^-$$

zurückkommen, und zwar in Hinblick auf die übereinstimmende Annahme, daß es dort wie hier *Stickoxyd* ist, das primär oxydiert wird:

$$O_2 + 2\,NO \rightarrow 2\,NO_2.$$

Wie *W. Reinders* und *S. I. Vles*[3] vor vielen Jahren in einer sehr sorgfältigen Untersuchung über die Oxydation von Nitrit zu Nitrat durch Sauerstoff gezeigt haben, entstammt diesfalls die NO-Komponente der Zersetzung

$$2\,HNO_2 \rightarrow NO + NO_2 + H_2O,$$

die in der behufs Erzielung eines merklichen Reaktionsfortschrittes notwendig schwach angesäuerten Nitritlösung geschwindigkeitbestimmend für den Gesamtvorgang ist.

Was nun den *Mechanismus* dieser bruttogemäß trimolaren Oxydation von NO durch Sauerstoff[4] betrifft, soweit sie sich in wäßrigem System abspielt, so führt die kürzlich[5] entwickelte Autoxydationstheorie, in bimolarer Reaktion, *zu Elektronempfang seietns des O_2-Moleküls mit NO als Elektronsender unter gleichzeitiger gegenseitiger Anlagerung*:

$$NO + O_2 \rightarrow \overset{+}{N}O \cdot O \cdot O^-.$$

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] *B. E. Merton-Bingham* und *A. M. Posner*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2634 (1955).

[2] Mh. Chem. **81**, 339 (1950).

[3] Rec. trav. chim. Pays-Bas **11**, 1 (1925).

[4] Aus der praktischen Unabhängigkeit der $NO_2^- \rightarrow NO_3^-$-Oxydation vom Sauerstoffdruck (*W. Reinders* und *S. I. Vles*, l. c.) folgt, daß innerhalb des Reaktionsablaufes die Umsetzung zwischen NO und O_2 unmeßbar schnell vor sich geht.

[5] Mh. Chem. **85**, 722 (1954); siehe auch ebenda **85**, 227, 1003 (1954); Z. Elektrochem. **59** (1955), im Erscheinen (Vortrag anläßlich der 54. Hauptversammlung der Deutschen Bunsen-Gesellschaft in Goslar, 1955).

n der (—O · O⁻)-Gruppe des Anlagerungsproduktes liegt eine Verbin-ungsform vor, die dem Wasserstoffsuperoxyd bzw. den Peroxyden zu igen ist[6]. Der nachfolgend angegebene Reaktionsverlauf trägt diesem eroxydartigen Charakter Rechnung.

Demgemäß würde sich der *Gesamtvorgang der Oxydation von Nitrit u Nitrat durch Sauerstoff* in folgende Einzelreaktionen zersplittern[7, 8]:

$$2\,(NO_2^- + H^+ \rightarrow^{9} HNO_2)$$
$$2\,(2\,HNO_2 \rightarrow NO + NO_2 + H_2O)^{10}$$
$$NO + O_2 \rightarrow \overset{+}{N}O \cdot O \cdot O^-$$
$$\overset{+}{N}O \cdot O \cdot O^- + NO \rightarrow 2\,NO^+ + O_2^{2-}$$
$$O_2^{2-} + NO_2 \rightarrow NO_2^+ + O^- + O^{2-}$$
$$O^- + NO_2 \rightarrow NO_2^+ + O^{2-}$$
$$2\,(NO^+ + OH^- \rightarrow HNO_2)$$
$$2\,(NO_2^+ + OH^- \rightarrow NO_3^- + H^+)$$

[6] Läßt man für Stickstoffdioxyd die rein formale Schreibweise $NO^{2+} \cdot O^{2-}$ zu, so läge in dem H^+-Additionsprodukt $\overset{+}{N}O \cdot OOH$ gewissermaßen „Wasserstoffsuperoxyd" vor unter Ersatz eines seiner H^+-Kationen durch das zweiwertige Kation NO^{2+}.

[7] Die Formulierung ist so gewählt, daß die verschiedenen Reduktionsstufen von O_2 möglichst zum Ausdruck kommen.

[8] Siehe Anm. 11.

[9] Die Pfeile bezeichnen lediglich die Reaktionsrichtung ohne Rücksichtnahme auf Gegenreaktionen bzw. Gleichgewichte.

[10] Geschwindigkeitbestimmend.

[11] Der angegebene Reaktionsverlauf setzt voraus, daß es im Rahmen der miteinander konkurrierenden Geschwindigkeiten zu Hydrolyse von N_2O_4 praktisch nicht zu kommen vermag. Andernfalls würde im Rahmen des dargelegten Oxydationsmechanismus der *Brutto*-Reaktionsverlauf:

$$2\,(2\,HNO_2 \rightarrow^{9} NO + NO_2 + H_2O)$$
$$2\,NO_2 \rightarrow N_2O_4$$
$$N_2O_4 + H_2O \rightarrow HNO_2 + HNO_3$$
$$2\,NO + O_2 + 2\,H_2O \rightarrow 2\,HNO_2 + H_2O_2$$
$$\overline{HNO_2 + O_2 + H_2O \rightarrow HNO_3 + H_2O_2}$$

zunächst zu

führen, gefolgt von keineswegs unmeßbar schneller, sondern meßbar langsamer Oxydation von Salpetrigsäure durch Wasserstoffsuperoxyd zu Salpetersäure, mit Persalpetrigsäure als Zwischenverbindung (*E. Halfpenny* und *R. L. Robinson*, J. Chem. Soc. London **1952**, 928, 939):

$$HNO_2 + H_2O_2 \xrightarrow{-H_2O} HO_2NO \rightarrow HNO_3;$$

der Mechanismus dieser letzteren Umsetzung scheint noch nicht hinreichend geklärt zu sein [*E. Abel*, Mh. Chem. **83**, 1111 (1952)]; erst die Einstellung der beiden genannten Teilreaktionen in stationäres Niveau des Zwischenpartners H_2O_2 würde die Stöchiometrie der Oxydation $NO_2^- \rightarrow NO_3^-$ ergeben.

$$2\,(O^{2-} + H^+ \rightarrow OH^-)$$
$$2\,(H_2O \rightarrow H^+ + OH^-)$$
$$\overline{O_2 + 2\,NO_2^- \rightarrow 2\,NO_3^-}^{11}.$$

Zur Autoxydation von Ferroion.

(Kurze Mitteilung.)

Von

E. Abel*.

(Eingelangt am 15. Oktober 1955.)

Das Interesse, das den Mechanismen der Autoxydation in steigendem Maße entgegengebracht zu werden scheint, mag es rechtfertigen, an Hand der kürzlich entwickelten Überlegungen[1] über den mutmaßlichen Primärschritt dieses Vorganges in wäßrigem unbelichtetem System eine jüngst erschienene Untersuchung über Autoxydation von Ferroion[2] von gleichem Gesichtspunkte aus zu diskutieren, wiewohl deren Ergebnisse nicht vollends durchsichtig sind.

Ferroammoniumsulfat wurde in phosphorsaurer Lösung, und zwar in H_3PO_4-$H_2PO_4^-$-Pufferlösung, bei 30° C der Oxydation durch Sauerstoff unterworfen, wobei zur Erzielung vergleichbarer ionaler Konzentration das System rund 1 molar an $NaClO_4$ gehalten wurde.

Die Autoxydationsgeschwindigkeit ergab sich unabhängig von der H^+-Ion- und der H_3PO_4-Konzentration, proportional dem Sauerstoffdruck und dem Ferrosalzgehalt und schließlich stark ansteigend mit der Konzentration an $H_2PO_4^-$-Ion, das als Monophosphat in wechselndem Ausmaße zugesetzt wurde. Dieser letztere, wohl überraschende Befund ist es, der mir mit dem l. c. erörterten Autoxydationsmechanismus in Zusammenhang zu stehen scheint; die Autoren selbst geben merkwürdigerweise keinerlei Erklärung für diese eigenartige Abhängigkeit.

Die genannte, Geschwindigkeit beeinflussende Rolle eines *Anions* bei Autoxydation legt die Vermutung nahe, daß dieses Anion — $H_2PO_4^-$ — der *primäre Elektronsender* ist, der unter gleichzeitiger Anlagerung an das O_2-Molekül diesem sein Elektron überträgt. Dann wäre der erste Schritt der electron transfer

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Mh. Chem. **85**, 227, 722, 1003 (1954).

[2] *Mark Cher* und *Norman Davidson*, The kinetics of the oxygenation of ferrous iron in phosphoric acid solution. J. Amer. Chem. Soc. **77**, 793 (1955). — Die Autoren nehmen keinerlei Bezug auf meine in Anm. 1 genannten Publikationen, obwohl diese vor Absendung ihres Manuskriptes erschienen waren, die in Anm. 1 erstgenannte Publikation volle sieben Monate vor diesem Termin.

$$O_2 + H_2PO_4^- \rightleftharpoons \overline{O} \cdot O \cdot H_2PO_4,$$

im Gleichgewicht verlaufend, Geschwindigkeit bestimmend gefolgt von

$$\overline{O} \cdot O \cdot H_2PO_4 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + H_2PO_4 + O_2^{2-}{}^{3},$$

und hieran anschließend

$$H_2PO_4 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + H_2PO_4^-,$$

und weiterhin in bekannter Weise[4]

$$O_2^{2-} + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + O^- + O^{2-}$$
$$O^- + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + O^{2-}.$$

Dieser, wie ich glaube, recht plausible Mechanismus führt ersichtlicherweise zu einer Oxydationsgeschwindigkeit proportional der ersten Potenz von $[H_2PO_4^-]$. Die Autoren aber fanden Proportionalität zur zweiten Potenz, allerdings nicht ohne gelegentlich abweichende Ergebnisse zu erhalten, auch war, wie die Verfasser selbst betonen, die Konstanz des auf $[H_2PO_4^-]^2$ bezogenen Geschwindigkeitskoeffizienten keineswegs eine durchaus zufriedenstellende; ferner mußten für die Gleichgewichtskonstante der H_3PO_4-Dissoziation jeweils etwas willkürliche Schätzungen vorgenommen werden, um der hohen ionalen Konzentration der Lösungen Rechnung zu tragen[5]; immerhin scheint es zweifellos zu sein, daß die Autoxydationsgeschwindigkeit schneller — vielleicht sogar erheblich schneller — wächst, als proportional $[H_2PO_4^-]$.

Über die Ursache dieses Verhaltens läßt der Bereich der Experimente eine Entscheidung nicht zu; es müßte die detaillierte Konstitution der Lösungen bekannt sein, deren Phosphorsäuregehalt den Gehalt an Ferrosalz (0,01 m)[6] um rund das 20- bis 90fache überstieg. Sollte die Ordnung in bezug auf $H_2PO_4^-$-Ion tatsächlich 2 sein, so könnte dies auf ein weithin links gelegenes Gleichgewicht

$$Fe^{2+} + H_2PO_4^- \rightleftharpoons Fe(H_2PO_4)^+$$

zurückzuführen sein, dessen Rechtskomponente es wäre, die sich mit $\overline{O} \cdot O \cdot H_2PO_4$ geschwindigkeitbestimmend umsetzt; doch eine solche Deutung eröffnet mehr Fragen als sie beantwortet.

---

[3] Mit gleicher Berechtigung könnte die Rechtsseite auch lauten: $Fe^{3+} + H_2PO_4^- + O_2^-$, wobei sich die Folgereaktionen entsprechend ändern würden.

[4] Die Formulierung ist so gewählt, daß die Reduktionsstufen von O_2 möglichst zum Ausdruck kommen.

[5] Die in der Arbeit wiedergegebenen Resultate verschieben sich ein wenig sofern man beachtet, daß in den phosphorsauren Lösungen Sulfation, stammend von Ferroammoniumsulfat, zu erheblichem Anteil als Bisulfation vorgelegen sein mußte; auf die allgemeine Sachlage hat diese Korrektur jedoch wenig Einfluß.

[6] Für den hier diskutierten Gegenstand kommen bloß die Tabellen II und III (l. c., S. 795) in Betracht.

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währingerstraße 38. Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Abel, E. Zur Autoxydation von Ferroion. (Kurze Mitt.) 1036

Brunner, R. und **H. Margreiter.** Löslichkeitsprobleme der Basensalze der Penicilline. II. 958

Derkosch, J. und **F. Langer.** Spektrometrische Untersuchungen an Kohlenwasserstoffen der Terphenylreihe und verwandten Verbindungen 924

Konopik, N. und **E. Werner.** Das Verhalten des Chloritions an der Hg-Tropfelektrode. II. Mitt. 937

Lihl, F. und **H. Kirnbauer.** Untersuchungen binärer metallischer Systeme mit Hilfe des Amalgamverfahrens. Das System Eisen—Zinn. (Kurze Mitt.) 1031

Schmid, H. und **A. F. Sami.** Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. IX 904

Schurz, J., H. Koren und **E. Treiber.** DK-Messungen an assoziierenden Substanzen 986

Organische Chemie und Biochemie.

Biemann, K. Ein neues, racemisches N-Dichloracetamido-γ-pyridylserinol 895

Galinovsky, F., P. Knoth und **W. Fischer.** Die Stereochemie der C_{15}-Lupinen-Alkaloide 1014

Holasek, A., H. Lieb und **W. Merz.** Zur Kenntnis des Ricins 1004

Kuffner, F. und **N. Faderl.** Papierchromatographie der Pyridinmono- und -dicarbonsäuren sowie einiger Alkylpyridine 995

Langer, F. und **F. Wessely.** Über die Synthese von substituierten Terphenylen 887

Riemschneider, R. Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitt. XLIX: Das sogenannte „1,3,5-Trichlor-2,4,6-tribrom-cyclohexan vom Schmelzpunkt 171°. (Kurze Mitt.) 1030

Riemschneider, R. und **A. Kühnl.** Zur Chemie von Polyhalocyclopentadienen und verwandten Verbindungen. I 879

Schinzel, E. und **F. Wessely.** Über die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf p-Chinole. VI. 912

Vogl, O. und **G. Bianchetti.** Über die Alkaloide der Granatapfelbaumrinde. IV. 1024

STACKS
FEB 17 1956

ARTIA

Collection of Czechoslovak Chemical Communications

(Begründet von E. Votoček und J. Heyrovský)

In der Zeitschrift werden ausgewählte Arbeiten aus der tschechoslowakischen Zeitschrift Chemické listy auf dem Gebiet der Chemie und Biochemie in deutscher, englischer und russischer Übersetzung veröffentlicht. Außer diesen ungekürzten Originalmitteilungen wird über eine Reihe weiterer, nur in tschechischer Sprache veröffentlichter Arbeiten, ausführlich referiert.

Ein Jahrgang, bestehend aus 6 Heften, hat einen Umfang von etwa 1600 Seiten. Als Beilage enthält die Zeitschrift einmal jährlich ein vollständiges Verzeichnis aller Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Polarographie.

Jährlicher Bezugspreis $ 8,50 oder Gegenwert in anderer Währung. Bestellungen können durch jede Buchhandlung oder bei Artia, 30 Ve Smečkách, Praha (Tschechoslowakei), erfolgen.

Redaktionskomitee:

R. Brdička, J. Gašperík, V. Herout, J. Heyrovský, V. Hovorka, B. Keil, J. Koštíř, R. Lukeš, A. Okáč, J. Pliva, M. Protiva, J. Rudinger, J. Sicher, M. Streibl (Redaktor), F. Šorm (Vorsitzender), O. Wichterle, P. Zuman

Acta Chemica Scandinavica

Herausgegeben von den chemischen Gesellschaften in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden

Redakteure: J. A. Christiansen, A. I. Virtanen, O. Hassel und Karl Myrbäck

Sekretär:

Fil. lic. **Gunnar Neumüller**, Biokemiska Institutet, Stockholm Va, Schweden

Anzeigenchef:

Dipl. Ing. **Harald Nyberg**, Parkgatan 7 A 14, Helsingfors, Finnland

Redaktionsausschüsse:

Dänemark: **J. A. Christiansen** (Pres.), **N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderstrøm-Lang, K. J. Pedersen.** — Finnland: **A. I. Virtanen** (Pres.), **K. Buch, P. Ekwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila.** — Norwegen: **O. Hassel** (Pres.), **A. Følling, M. G. Raeder, N. A. Sørensen.** — Schweden: **K. Myrbäck** (Pres.), **E. Adler, H. Erdtman, J. A. Hedvall, G. Hägg, E. Larsson, H. Theorell, A. Tiselius, A. Ölander.**

Band 1 (1947) 973 Seiten, **Band 2** (1948) 961 Seiten,
Band 3 (1949) 1479 Seiten, **Band 4** (1950) 1634 Seiten,
Band 5 (1951) 1442 Seiten, **Band 6** (1952) 1590 Seiten,
Band 7 (1953) 1444 Seiten.

Bezugspreis ab Band 8 (1954) $ 12.— zuzüglich Postgebühren.

Die bisher erschienenen Bände, von denen nur noch geringe Restbestände vorhanden sind, kosten pro Band $ 8,50. Bestellungen können durch jede Buchhandlung oder bei Ejnar Munksgaard, Nörregade 6, Kopenhagen (Dänemark), erfolgen.

Printed in Austria